Aus der experimentellen medizinischen Forschung der Schering A. G.,
Berlin-West
Direktor: Professor Dr. med. Martin Kramer

Untersuchungen über den Einfluß von Gestagenen auf die Milchdrüsendifferenzierung bei Mäusen und Ratten.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bogdan Cupceancu
aus Cernautti / Rumänien

1970

Aus der experimentellen medizinischen Forschung der Schering A. G.,
Berlin-West
Direktor: Professor Dr. med. Martin Kramer

Untersuchungen über den Einfluß von Gestagenen auf die Milchdrüsendifferenzierung bei Mäusen und Ratten.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bogdan Cupceancu
aus Cernautti / Rumänien

Dekan: Professor Dr.med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr.med. Martin K r a m e r

Korreferent: Professor Dr.med. Jürgen H a m m e r s t e i n

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26.5.1970

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

A) Normale Milchdrüsenentwicklung
1. Mäuse
2. Ratten

B) Einfluß von Sexualhormonen auf die Milchdrüsendifferenzierung
1. Mäuse
2. Ratten

II. Material und Methodik

A) Mäuse
B) Ratten
1. Untersuchung der Milchdrüsenanlagen am 22. Tag der foetalen Entwicklung
2. Untersuchung der Ansprechbarkeit des Milchdrüsengewebes im Erwachsenenalter auf weibliche Sexualhormone.

III. Ergebnisse

A) Untersuchungen an Foeten
1. Mäuse
1.1. Kontrollen
1.2. Milchdrüsendifferenzierung nach Behandlung mit Gestagenen
2. Ratten
2.1. Kontrollen
2.2. Milchdrüsendifferenzierung nach Behandlung mit Gestagenen

B) Untersuchungen an erwachsenen Tieren
(Ratten)
1. Stimulierung des Milchdrüsenwachstums
durch 22-tägige Östradiol- und Progesteron-
behandlung
2. Stimulierung des Milchdrüsenwachstums
durch 22-tägige Östradiolbehandlung

C) Ergebnisse der Milchdrüsenganzdarstellung
("whole mount preparation")

D) Histologische Untersuchung
1. Stimulierung des Milchdrüsenwachstums
durch 22-tägige Östradiol- und Progesteron-
behandlung
2. Stimulierung des Milchdrüsenwachstums
durch 22-tägige Östradiolbehandlung

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung

VI. Literatur

I. Einleitung

Bereits während ihrer Entwicklung in der Foetalzeit wird die Milchdrüse - wie auch als reifes Organ - von Hormonen beeinflusst. Dem ersten Entwicklungsstadium des noch undifferenzierten Organs folgt eine hormonempfindliche Phase, in der die zukünftige Entwicklung dieses Organs determiniert wird. Dabei sind Sexualhormone - insbesondere Androgene - von dominierender Bedeutung.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss verschiedener Gestagene auf die Milchdrüsendifferenzierung der Maus und Ratte zu untersuchen. In zahlreichen Arbeiten wurde der Einfluss synthetischer Gestagene auf die Sexualdifferenzierung im Genitaltrakt untersucht (Bongiovanni & McPadden, 1960; Revesz et al., 1960; Schöler & de Wachter, 1961; Suchowsky & Junkmann, 1961; Kincl & Dorfman, 1962; Grumbach et al., 1959; Junkmann, 1963, 1964; Johnstone & Franklin, 1964; Suchowsky et al., 1967). Analoge Untersuchungen hinsichtlich der Milchdrüsendifferenzierung fehlen jedoch*. Solche Untersuchungen sind deshalb besonders sinnvoll, weil verschiedene neuere synthetische Gestagene neben gestagenen auch noch andere Eigenschaften - wie androgene und oestrogene Wirkungen - besitzen. Die Wirkungsspektren der einzelnen Gestagene sind recht unterschiedlich, kaum eines entspricht dem des natürlichen Gelbkörperhormons, Progesteron.

---

*Lediglich in zwei eigenen Publikationen wurde diese Thematik bearbeitet (Cupceancu et al., 1969 a, b).

A) Normale Milchdrüsenentwicklung

Es wird nur so weit auf die normale Milchdrüsenentwicklung eingegangen, als es zum Verständnis der folgenden Untersuchungen notwendig ist.

1. Mäuse

Die Milchdrüse entwickelt sich zunächst bei beiden Geschlechtern identisch. Am 10. oder 11. Tag der Foetalentwicklung sprosst ein epithelialer Zellstrang aus der Epidermis und senkt sich in das Mesenchym (Turner & Gomez, 1933 ; 1934; Balinsky, 1950). Bis zum 13. Tag der Foetalentwicklung ist die Differenzierung der Milchdrüse bei beiden Geschlechtern völlig gleich (Raynaud & Raynaud, 1956a; Elger & Neumann, 1966). Bei der normalen weiblichen Differenzierung bleibt der Epithelspross zeitlebens mit der Epidermis verbunden. Er kanalisiert sich später und wird zum Hauptausführungsgang.
Bei den männlichen Foeten zeigen sich dagegen in der zweiten Hälfte des 14. Tages Anzeichen einer Degeneration im proximalen Bereich des primären Drüsensprosses. Es kommt zu einer Verdichtung von Mesenchymzellen an der Peripherie des Drüsensprosses, die Basalmembran geht verloren, Mesenchymzellen dringen zwischen die epithelialen Zellen des Drüsensprosses ein, die dann der Degeneration anheim fallen (Pyknose). So wird in vielen Fällen der proximale Anteil

des primären Drüsensprosses bei männlichen Foeten vollständig zerstört und damit die Verbindung zur Körperoberfläche unterbrochen. Der Zerstörungsprozess ist am deutlichsten am 15. und 16. Tag der Embryonalentwicklung zu beobachten. Bei männlichen Foeten unterbleibt auch die Anlage von Saugwarzen (Brouha, 1905 ; Raynaud, 1947c; Raynaud, 1950; Raynaud & Raynaud, 1953 a, b).

2. Ratten

Die erste Milchdrüsenanlage erscheint bei Ratten am 14. Tag der Embryonalentwicklung in Form von epithelialen oder rundlichen Aggregationen von chromophilen Zellen innerhalb der Epidermis. Zu diesem Zeitpunkt bestehen noch keine Geschlechtsunterschiede. In den folgenden Tagen dringt der primäre Drüsenspross in tiefere Schichten des Mesenchyms vor. Bei männlichen Foeten fällt am 17. Tag dabei eine markante Verdichtung des den Drüsenspross umgebenden Mesenchyms auf, nicht jedoch bei weiblichen. Am 18. und 19. Tag erfolgt bei weiblichen Foeten die Anlage der Saugwarzen. Die Saugwarzen entstehen durch eine kranzförmige Invagination epidermaler Zellen, im Zentrum der Saugwarzenanlage mündet der primäre Drüsenspross. Die Anlage von Saugwarzen unterbleibt bei männlichen Foeten. Die Milchdrüsenentwicklung ist bei der Geburt noch nicht ganz abgeschlossen. Dies betrifft vor allem die Anlage von Drüsengewebe (Myers, 1916, 1917 a, b).

B. Einfluss von Sexualhormonen auf die Milchdrüsendifferenzierung

1. Mäuse

a) Milchdrüsendifferenzierung nach Zerstörung der Gonaden

Bei 13 Tage und 7 Stunden alten weiblichen Mäusefoeten hat die Zerstörung der Gonaden keinen Einfluss auf die Milchdrüsendifferenzierung. Bei 13 Tage und 12 Stunden alten männlichen Foeten erfolgt nach Zerstörung der Gonaden eine weibliche Differenzierung, d.h. die Zerstörung des proximalen Anteils des primären Drüsensprosses unterbleibt und Saugwarzen werden angelegt (Raynaud & Frilley, 1947a, b, 1949).

b) Androgene und Antiandrogene

Nach Behandlung gravider Mütter mit Testosteronpropionat unterbleibt auch bei weiblichen Foeten die cirkuläre Invagination der basalen Zellagen der Epidermis, die normalerweise der Nippelentwicklung vorausgeht, d.h. Behandlung mit männlichen Sexualhormonen führt zur Athelie - also zur Milchdrüsendifferenzierung im männlichen Sinne (Raynaud, 1942 , 1947a, 1949 ; Raynaud & Raynaud, 1956 a,b).

Umgekehrt wird durch Behandlung gravider Mütter mit einem Antiandrogen die Milchdrüsendifferenzierung bei männlichen Foeten in weibliche Richtung gelenkt. Die Zerstörung im Bereich des primären Drüsensprosses unterbleibt - es entstehen Saugwarzen (Elger & Neumann, 1966).

c) Oestrogene

Bei Behandlung schwangerer Mäuse mit Oestrogenen werden zahlreiche Malformationen der Milchdrüsenanlagen beobachtet, d.h. eine Amastie, oder eine teilweise Unterdrückung des Drüsensprosses (Mikromastie). Ferner sieht man im Bereich der Drüsenanlagen häufig Hohlraumbildungen (Coelomastie) oder das Auftreten von Hauttaschen, die mit desquamierten Epithelien angefüllt sind. Häufig ist auch eine excessive Entwicklung des den Drüsenspross umgebenden Mesenchyms festzustellen (Raynaud, 1942 , 1947b, Raynaud & Raynaud, 1956 a,b, c).

2. Ratten

Ähnlich wie bei Mäusen führt die Gabe von Androgenen an die schwangeren Mütter bei den weiblichen Tieren zu einer Athelie (Greene et al., 1941).
Umgekehrt treten nach Behandlung der Muttertiere mit einem Antiandrogen auch bei den männlichen Foeten Saugwarzen auf (Neumann & Elger, 1966).

Man kann ferner feststellen, dass das Wachstum der Milchdrüse virilisierter Tiere (nach Behandlung der Mütter in der Schwangerschaft mit einem Androgen) bei hormonaler Stimulation durch Oestradiol und Progesteron über 22 Tage (Induktion einer Pseudoschwangerschaft) sehr viel geringer ist als das normaler weiblicher Tiere (Neumann et al., 1969).

Umgekehrt ist das Milchdrüsenwachstum feminisierter männlicher erwachsener Tiere - die Mütter waren mit einem Antiandrogen behandelt worden - sehr viel stärker als das normaler männlicher Tiere (Neumann & Elger, 1967). Es wird vermutet, dass bei männlichen Tieren bzw. unter dem Einfluss von Androgenen weniger Drüsengewebe angelegt ist, das dann im Erwachsenenalter auf einen entsprechenden hormonalen Stimulus mit Wachstum reagieren kann.

Obwohl die Gabe von Oestrogenen an schwangere Tiere zu einer Vielzahl von Malformationen in der Milchdrüsendifferenzierung führt, scheinen Oestrogene physiologischerweise für die Differenzierung der Milchdrüse keine Bedeutung zu haben.

Ob eine weibliche oder männliche Differenzierung dieses Organs erfolgt, scheint ausschliesslich davon abhängig zu sein, ob in einer bestimmten Phase der Embryonalentwicklung Androgene wirksam werden oder nicht. Für die normale weibliche Differenzierung sind offensichtlich überhaupt keine hormonalen Impulse erforderlich (Prinzip der basic femaleness) (Jost, 1951).

II. Material und Methodik

A) Mäuse

Weibliche NMRI- Mäuse im Gewicht von ca. 25 g wurden im Proöstrus männlichen Tieren zugesetzt. Tag 1 der Gravidität bzw. Tag 1 der embryonalen Entwicklung wurde durch Spermiennachweis im Vaginalsekret oder Vaginalpfropf gesichert.

Die schwangeren Tiere wurden in fünf Gruppen unterteilt. Jede Gruppe erhielt vom 12. bis 14. Tag der Gravidität eine der Substanzen subcutan. Testsubstanzen, tägliche Dosierung, Anzahl der Tiere je Gruppe und Zahl der untersuchten Foeten pro Gruppe sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Die verabreichten Substanzen wurden in Benzylbenzoat-Rizinusöl oder Sesamöl gelöst.

Am Morgen des 15. Schwangerschaftstages wurden die Tiere mit Chloroform getötet, die Foeten den Uteri durch Sectio caesarea entnommen und in Bouinschem Gemisch für eine Dauer von 10 bis 14 Tagen fixiert. Nach der Paraffineinbettung wurden transversale Serienschnitte von 5 µ Dicke angefertigt und jeder fünfte Schnitt für die histologische Untersuchung mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt.

B) Ratten

1. Untersuchung der Milchdrüsenanlagen am 22. Tag der foetalen Entwicklung

Geschlechtsreife weibliche Sprague-Dawley-Ratten wurden gedeckt. Der Schwangerschaftsbeginn wurde durch Spermiennachweis in Vaginalabstrichen gesichert. Vom 13. bis 21. Tag der Gravidität erhielten die Tiere die Testsubstanzen subcutan. Die Tagesdosis war in 0.2 ml eines Benzylbenzoat/Rizinusöl-Gemisches bzw. Sesamöl enthalten, die Kontrollen erhielten das Vehikel allein. Am 22. Tag der Gravidität wurden die Tiere getötet, die Foeten entnommen und für die histologische Aufarbeitung in Bouinschem Gemisch fixiert.

Testsubstanzen, Dosierung, Zahl der untersuchten Muttertiere, Foeten und Milchdrüsenanlagen: s. Tabelle 2.

Nach der Fixierung wurden die Foeten in Nabelhöhe durchtrennt und durch Inspektion der Gonaden das Geschlecht ermittelt. Nach Einbettung in Paraffin wurden sowohl der Thorax mit den pectoralen Milchdrüsenanlagen als auch die kaudalen Teile der Foeten in 5 u dicke Serienschnitte zerlegt, wobei man jeden zehnten Schnitt mit Hämatoxilin-Eosin färbte.

2. Untersuchung der Ansprechbarkeit des Milchdrüsengewebes im Erwachsenenalter auf weibliche Sexualhormone

a) Allgemein:
Gruppen von geschlechtsreifen weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurden im Proöstrus Böcken zugesetzt. Tag 1 der Gravidität wurde durch Spermiennachweis im Vaginalsekret gesichert.

Vom 13. bis 21. Tag der Schwangerschaft erfolgte die subcutane Behandlung mit dem jeweiligen Gestagen. Testsubstanzen und tägliche Dosierungen und Zahl der untersuchten Foeten sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Die Substanzen wurden in 0.2 ml Sesamöl bzw. einem Benzylbenzoat/Rizinusöl-Gemisch gelöst (das Verhältnis von Benzylbenzoat zu Rizinusöl war höchstens 1 : 10). Die Kontrollen erhielten nur das Lösungsmittel.
Am 22. Schwangerschaftstag entnahm man die Jungen durch Kaiserschnitt und liess sie von Ammentieren grossziehen. Nach Erreichen von ca. 200 g Körpergewicht wurden die Tiere kastriert. Frühestens 14 Tage nach der Kastration erfasste man sowohl die weiblichen als auch die männlichen Tiere in Gruppen und erzeugte eine Pseudogravidität durch Gaben von 10 µg Oestradiol und 30 mg Progesteron täglich subcutan über 22 Tage.

Jeweils eine Gruppe von weiblichen und männlichen Kastraten (jeder Gestagengruppe sowie der Kontrollen) wurden 22 Tage nur mit 10 µg Oestradiol täglich subcutan behandelt.

Oestradiol wurde in einem Benzylbenzoat/Rizinusöl-Gemisch und Progesteron in Sesamöl gelöst. Am 23. Tag tötete man die Tiere durch Chloroform.

Die linke inguinal-abdominale Milchdrüsenleiste (3 Drüsen) wurde bei jeder Tiergruppe von Fett und Bindegewebe befreit, abpräpariert und gewogen, die rechte inguinal-abdominale Milchdrüsenleiste dagegen zur ganzen Hautdarstellung vorbereitet; zur histologischen Untersuchung kam Drüsengewebe der rechten pectoralen Drüsen.

b) Makroskopische Darstellung der Milchdrüsenleiste (whole mount preparation'):

Die Hautteile mit den rechten inguinal-abdominalen Milchdrüsenleisten (von je 3 Ratten aus jeder Gruppe) fixierte man nach Aufspannen auf Paraffinplatten in Bouinschem Gemisch für 12 bis 24 Stunden. Danach erfolgte das Auswaschen der Bouinschen Lösung in 50 % Alkohol (ca. 12 Stunden), anschliessend Färbung in Alaun-Karmin-Lösung* für 24 bis 36 Stunden, Auswaschen in 70 % Alkohol.

---

* 12 g Amoniakalaun und 4.5 g Karmin in 300 ml Aquadest gelöst, Kochen von 15 Min. und Hinzugeben von 3 ml 40 % Formol nach vorheriger Filtration.

In aufsteigender Alkoholreihe wurde entwässert (1 x 80 %, 2 x 96 %, 2 x Isopropylalkohol, jeweils eine Stunde).
Aufhellung der Präparate durch Einlegen in Xylol, wo sie bis zur Untersuchung blieben.

Zur Auswertung wurden die Hautstücke fotografiert, um einen Gesamteindruck der Milchdrüse zu erhalten.

c) Mikroskopische Untersuchung der pectoralen Milchdrüse:

Nach einer Fixation in Bouinschem Gemisch, Einbettung in Paraffin und Anfertigung von 5 µ dicken Schnitten erfolgte die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (pro Versuchsgruppe wurden die Milchdrüsen von zwei Tieren untersucht).

III. Ergebnisse

A) Untersuchungen an Foeten

1. Mäuse

1.1. Kontrollen

Weibliche Kontrollen:

Am 15. Tag der embryonalen Entwicklung liegt die Milchdrüsenanlage gleich unter der Epitheloberfläche. Sie ist knospenförmig und besteht aus einer starken cellulären Kondensierung, die vom benachbarten Mesenchym durch eine Basalmembran gut abgegrenzt ist und mit der Epidermis durch eine Art Hals von ectodermalen Zellen in Verbindung steht.

Der Querschnitt durch die Mitte dieses primären Sprosses zeigt ein rundes oder ovales - wie eine Rosette aussehendes - celluläres Gebilde. Dessen Zellen sind zylindrisch und besitzen grosse Kerne.

Das Mesenchym, das diese Rosette konzentrisch umgibt, besteht aus flachen Zellschichten, die länglich geformte Kerne besitzen.Weiter entfernt ist das Mesenchym ärmer an Zellen und mehr ungeordnet.

Bei 43 von 65 untersuchten Drüsenanlagen ist der Hals zwischen den Sprossen und der Epidermis länglich und zellreich, ohne Lumen. Am epidermalen Ende dieses Halses ist häufig eine kleine Einbuchtung zu finden. (siehe Tafel I, Abb. a)

22 der untersuchten Sprosse haben keinen Hals, und die Rosette liegt in direktem Kontakt mit den Zellen der Epidermis (s. Tafel I, Abb. b). Diese Form ist bei den inguinalen Anlagen häufiger.

Männliche Kontrollen:

Am 15. Tag ist die Knospe tiefer im Mesenchym. Sie ist länger und gut vom umgebenden Mesenchym abgegrenzt. Die Zellen, aus denen sie besteht, sind aber in einer viel unregelmässigeren Weise orientiert (s. Tafel I, Abb. c). Bei 32 von insgesamt 47 untersuchten Anlagen fällt in der mittleren Gegend eine sehr dichte Anhäufung von mesenchymalen Zellen auf, die gürtelförmig den primären Spross umspannt und ihm so eine 'Sanduhr-Form' verleiht (s. Tafel I, Abb. d).

In 9 Fällen kann nur das obere und in 3 nur das untere Ende dieser 'Sanduhr' gefunden werden. Im ersten Fall sieht man die starke Verdichtung der Mesenchymzellen unterhalb der Anlage; die Reste des primären Drüsensprosses werden vom Mesenchym förmlich über die Oberfläche der Epidermis herausgedrückt (s. Tafel I, Abb. e).

1.2. Milchdrüsenanlagendifferenzierung nach Behandlung mit Gestagenen

a) Medroxyprogesteronacetat

Weibliche Foeten:

56 von 77 untersuchten Anlagen zeigen eine den weiblichen Kontrollen ähnliche Form (s. Tafel I, Abb. f und g).

21 Anlagen haben ein mehr männliches Aussehen; ihre zentralen Zellen lassen nicht mehr die sonst deutliche Orientierung erkennen (s. Tafel I, Abb. h).

Männliche Foeten:

In dieser Behandlungsgruppe sind nur 18 der 54 untersuchten Anlagen den normalen männlichen ähnlich, aber der der 'Sanduhr' gleichende Spross ist dünner und seine innere Zellstruktur ähnlich wie bei weiblichen Kontrollen kreisförmig orientiert.

Eine andere Gruppe von 18 Anlagen zeigt noch deutlicher ein weibliches Aussehen; der primäre Drüsenspross hat eine ovale Form und ragt mitunter etwas über die Oberfläche der Epidermis heraus.
Die Zellen des Drüsensprosses lassen eine klare Orientierung erkennen, auch eine Basalmembran ist sichtbar (s. Tafel I, Abb. i).

18 Anlagen sind von den weiblichen Anlagen derselben Behandlungsgruppe kaum zu unterscheiden (s. Tafel II, Abb. a und b).

b) Norethisteron

Weibliche Foeten:

17 der 26 untersuchten Anlagen liegen dicht an der Oberfläche. In diesem Bereich ist manchmal eine Wölbung, in einigen Fällen auch eine leichte Einbuchtung der Epidermis zu beobachten.

Die Orientierung der zentralen Zellen des primären Drüsensprosses ist nahezu völlig aufgehoben (s. Tafel II, Abb. c).

9 Anlagen sind völlig im männlichen Sinne differenziert (s. Tafel II, Abb. d).

Männliche Foeten:

Im Vergleich zu den männlichen normalen Anlagen erscheinen einige dieser Knospen kleiner (s. Tafel II, Abb. e).

c) Gestonoroncapronat

Weibliche Foeten:

Die 40 untersuchten Milchdrüsenanlagen ähneln denen der weiblichen Kontrollen. Sie sind sogar besser konturiert - ihr Hals, wenn er vorhanden, ist kürzer und breiter als bei männlichen Kontrollen (s. Tafel II, Abb. f). Auch die peripheren zylindrischen Zellen des primären Drüsensprosses erscheinen stärker entwickelt als bei weiblichen Kontrollen.

Männliche Foeten:

48 von 53 untersuchten Anlagen haben ein normal männliches Aussehen. 5 Anlagen weisen ein intermediäres (s. Tafel II, Abb. g) oder weibliches Aussehen (s. Tafel II, Abb. h) auf.

d) Allyloestrenol

Weibliche Foeten:

39 der 77 untersuchten Drüsenanlagen mit 'Hals' entsprechen etwa denen weiblicher Kontrollen. 38 Anlagen haben einen kürzeren oder gar keinen Hals.

Männliche Foeten:

47 der 62 untersuchten Milchdrüsenanlagen sind den normalen männlichen ähnlich. 8 Anlagen zeigen aber ein intermediäres und 7 ein ausgesprochen weibliches Aussehen (s. Tafel II, Abb. i).

2. Ratten

2.1. Kontrollen

Weibliche Kontrollen:

Am 22. Tag der Embryonalentwicklung ist die Saugwarze bereits angelegt. Über der Mündung des primären Drüsensprosses ist die Epidermis in der Regel leicht gewölbt (s. Tafel III, Abb. a). Der primäre Drüsenspross entspringt im Zentrum einer circulären kreisförmigen Einsenkung der Epidermis und reicht im allgemeinen fast bis an die Oberfläche heran. Die definitive Mündung des späteren Strichkanales ist bereits deutlich erkennbar. Im Bereich der Saugwarzenanlagen ist die Epidermis höher als an anderen Stellen der Haut. Die Zellen des Stratum germinativum stehen hier (Epidermiseinsenkung) etwas dichter und palisadenartig angeordnet. In der Umgebung des primären Drüsensprosses zeigt das Mesenchym eine deutliche Orientierung. Es umschliesst relativ breitschichtig, mantelartig den Drüsenspross. Im Bereich der Epidermiseinsenkung (Saugwarzenformation) liegt das Mesenchym strahlenartig um den Epithelspross herum - ähnlich der Anordnung von Eisenpartikeln um einen hufeisenförmigen Magneten.

Männliche Kontrollen:

Die Anlage von Saugwarzen unterbleibt vollständig. Die Epidermis ist im Mündungsgebiet des primären Drüsensprosses nicht verdickt. Gelegentlich sieht man in diesem Bereich die Kornifikation der Epidermis etwas stärker. Der Drüsenspross selbst und das ihn umgebende Mesenchym verhalten sich ähnlich wie bei weiblichen Tieren. Die bei weiblichen Tieren meist zu beobachtende Verbreiterung seines proximalen Anteiles im Epidermisbereich fällt jedoch nicht auf oder ist sehr viel weniger stark ausgeprägt. Auch ist der Drüsenspross in der Regel weniger breit als bei weiblichen Tieren (s. Tafel III, Abb. b).

2.2. Milchdrüsendifferenzierung nach der Behandlung mit Gestagenen

a) Medroxyprogesteronacetat

Weibliche Foeten:

11 Milchdrüsenanlagen eines Foeten unterscheiden sich nicht von denen normaler weiblicher Tiere (s. Tafel III, Abb. c). Bei den anderen Foeten werden 55 Milchdrüsenanlagen untersucht, bei denen eine partielle oder vollständige Athelie vorliegt (s. Tafel III, Abb. d und e).

Die auftretenden Zwischenstufen bei partiellen Athelien geben Auskunft über die formale Genese dieser Veränderungen. Als erster Schritt zur Athelie ist eine weniger tiefe Einsenkung des cirkulären epithelialen Sprosses zu beobachten.
Offenbar lässt sich dieser Proliferationsprozess am leichtesten hemmen. Die Epidermis im Bereich der Saugwarzenanlage ist immer noch verdickt. Bei völliger Athelie geht auch die Verdickung in diesem Bereich verloren. Je stärker die Saugwarzenentwicklung gehemmt ist, desto kleiner werden auch die Durchmesser der Warzenbereiche. Der primäre Drüsenspross scheint unbeeinflusst.

Männliche Foeten:

In allen 29 untersuchten Fällen liegt eine Athelie vor, wie sie für männliche Ratten charakteristisch ist.

b) Normethandrolon

Weibliche Foeten:

Bei allen 24 Milchdrüsenanlagen ist die Saugwarzenbildung vollständig gehemmt.
Der primäre Drüsenspross erscheint manchmal schmaler, und die Drüsenzellen sind weniger gut ausgeprägt (s. Tafel III, Abb. f).

Männliche Foeten:

Alle 39 untersuchten Milchdrüsenanlagen ähneln den männlichen Kontrollen.

c) Norethisteron

Weibliche Foeten:

Es werden keine normalen weiblichen Milchdrüsenanlagen gefunden. Bei allen 20 untersuchten Anlagen ist die Saugwarzenbildung vollständig gehemmt, so dass die Anlagen von denen normaler männlicher Tiere nicht oder kaum zu unterscheiden sind (s. Tafel IV, Abb. a).

Männliche Foeten:

Die 19 untersuchten Milchdrüsenanlagen der männlichen Foeten sind von denen unbehandelter männlicher Kontrollen nicht zu unterscheiden (s. Tafel IV, Abb. b).

d) d,l-Norgestrel

Weibliche Foeten:

Bei keiner der 56 untersuchten Milchdrüsenanlagen kann eine Veränderung des Epithels im Sinne einer Saugwarzenanlage festgestellt werden.

Der primäre Drüsenstrang selbst kann nur bei 6 Fällen bis an das Epithel verfolgt werden (s. Tafel IV, Abb. c). In allen anderen Fällen werden nur längere oder kürzere Abschnitte des primären Drüsensprosses in tieferen Gewebsschichten gefunden.

Männliche Foeten:

Neben der üblichen Athelie liegt der Sitz der Drüsenanlage tiefer im Gewebe. Diese ist schräg oder parallel, meistens in einiger Distanz zum Epithel sichtbar (s. Tafel IV, Abb. d).

e) Ethinodioldiacetat

Weibliche Foeten:

Es werden 45 Milchdrüsenanlagen untersucht. Die Anlage von Saugwarzen unterbleibt (s. Tafel IV, Abb. e), gelegentlich ist das Epithel im Mündungsbereich des primären Drüsensprosses warzenartig verdickt (s. dazu Tafel IV, Abb. f und Tafel V, Abb. a und b).

Männliche Foeten:

Bei den 8 Milchdrüsenanlagen des einzigen männlichen Foeten wurde die beschriebene Athelie gefunden.

f) Norethinodrel

Weibliche Foeten:

Es werden insgesamt 45 Milchdrüsenanlagen untersucht, in allen Fällen besteht eine Athelie (s. Tafel V, Abb. c). Mitunter ist die Epidermis im Mündungsbereich des primären Drüsensprosses verdickt.

Männliche Foeten:

Wie die Abbildungen d, e und f zeigen (s. Tafel V), liegt das Epithel im Mündungsbereich des primären Drüsensprosses etwas verdickt, ähnlich wie es bei weiblichen Foeten gefunden wird.

g) Lynoestrenol

Weibliche Foeten:

Von den 23 untersuchten Milchdrüsenanlagen (s. Tafel VI, Abb. a) sieht man in 18 Fällen eine partielle Athelie, während in 5 Fällen eine vollständige Athelie vorliegt.

Männliche Foeten:

Hier weisen 6 Milchdrüsenanlagen eines Foeten Aspekte einer teilweisen Athelie auf (Tafel VI, Abb. b und c).
Die übrigen 6 Milchdrüsenanlagen desselben Foeten und 31 Milchdrüsenanlagen von 3 anderen Foeten sind regelrecht (Athelie).

h) Chlormadinonacetat

Weibliche Foeten:

Bei 36 untersuchten Milchdrüsenanlagen wird eine normale, den weiblichen Kontrollen entsprechende Differenzierung festgestellt.

Männliche Foeten:

Von 29 ausgewerteten Milchdrüsenanlagen ist bei 7, die bis zum äusseren Rand des Epithels verfolgt werden können, eine Verdickungstendenz der Epidermis zu finden. Diese kommt durch eine Epithelzellenproliferation oder palisadenartige Anordnung der Zellen des Stratum germinativum zustande (s. Tafel VI, Abb. d).
Nach diesen Befunden besteht offensichtlich eine Tendenz zur Saugwarzenanlage.

i) und j) Allyloestrenol und Gestonoroncapronat

Die Milchdrüsenanlagen sowohl der männlichen als auch weiblichen Foeten entsprechen denen unbehandelter Kontrollen.

k) Progesteron

Weibliche Foeten:

Alle 48 untersuchten Milchdrüsenanlagen gleichen denen weiblicher Kontrollen.

Männliche Foeten:

Bei allen 33 ausgewerteten Milchdrüsenanlagen liegt eine Athelie vor.

B) Untersuchungen an erwachsenen Tieren (Ratten)

1. Stimulierung des Milchdrüsenwachstums durch 22-tägige Oestradiol- und Progesteronbehandlung

(Dosierung s. Tabelle 4)

Weibliche Tiere:

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Abbildungen 1 a (absolute Werte) und 1 b (relative Werte/100 g Körpergewicht) zusammengefasst. Die Milchdrüsengewichte jener Gruppen, deren Mütter mit Ethinodioldiacetat (3.0 mg) und Normethandrolon (3.0 mg) oder d,l-Norgestrel (3.0 mg) behandelt wurden, liegen signifikant unter denen unbehandelter Kontrollen (Tabelle 4 und 5).
Bei Betrachtung der absoluten Werte führt auch die Chlormadinonbehandlung der graviden Mütter zu einer Reduktion der Milchdrüsengewichte im Erwachsenenalter nach entsprechender Stimulierung. Die Unterschiede sind signifikant, jedoch nicht bei Betrachtung der relativen Werte.

Männliche Tiere:

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Abbildungen 2 a (absolute Werte) und 2 b (relative Werte, mg/100 g Körpergewicht) wiedergegeben. Bei Betrachtung der absoluten Werte

fällt auf, dass die Milchdrüsengewichte der Tiergruppen, deren Mütter mit Ethinodiodiacetat bzw. Normethandrolon behandelt worden waren, unter denen der Kontrollen liegen. Die Werte sind signifikant (s. dazu Tabelle 6), nicht jedoch bei Betrachtung der relativen Werte (s. Tabelle 7). Umgekehrt liegen die Werte der Tiergruppen, deren Mütter mit Medroxyprogesteronacetat behandelt worden waren, über denen der Kontrollen. Bei Betrachtung der relativen Werte sind die Unterschiede zu den Kontrollen hochsignifikant (s. Tabelle 7), nicht jedoch bei Betrachtung der absoluten Werte.

2. Stimulierung des Milchdrüsenwachstums durch 22-tägige Oestradiolbehandlung
(Dosierung s. Tabelle 8)

Weibliche Tiere:

Wie bei den männlichen Tieren unterscheiden sich nach alleiniger Oestrogenbehandlung die Milchdrüsengewichte aller Gruppen nicht signifikant von den Kontrollen (s. dazu Abbildung 3 a und 3 b sowie Tabellen 8 und 9).

Männliche Tiere:

Die Milchdrüsengewichte bei allen Behandlungsgruppen unterscheiden sich kaum von denen unbehandelter Kontrollen (s. dazu Abbildung 4 a und 4 b).

C) Ergebnisse der Milchdrüsenganzdarstellung ('whole mount preparation')

Untersuchungen an erwachsenen kastrierten Ratten nach 22-tägiger Behandlung mit Oestradiol und Progesteron und Oestradiol allein (Dosierung s. Tab. 4). Untersucht wurden die rechten inguinalen Drüsenkomplexe. (Untersuchung: Stereomikroskop Vergr.: o,8 x)

1. 22-tägige Behandlung mit Oestradiol und Progesteron (Dosierung s. Tab. 4)

a) Kontrollen

Weibliche Tiere:

Das Milchdrüsengewebe füllt nahezu 2/3 des präparierten Hautarials aus. Das Drüsengewebe der einzelnen Drüsenkomplexe geht ineinander über. Im ganzen entspricht das Bild dem Aufbau des Organs in der normalen Schwangerschaft oder Pseudoschwangerschaft.

Männliche Tiere:

Der gesamte Drüsenkomplex ist sehr viel kleiner als bei weiblichen Tieren (vergl. dazu Abb. 5 und 6). Es sind jedoch zwischen weiblichen und männlichen Kontrollen keine deutlichen qualitativen Unterschiede feststellbar.

b) Medroxyprogesteronacetat

Dosierung 1.0 und 3.0 mg

Weibliche Tiere:

Das Milchdrüsengewebe ist wie bei weiblichen Kontrollen entwickelt.

Männliche Tiere:

Im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen erscheint der Milchdrüsenkomplex etwas vergrössert.

c) Normethandrolon

Dosierung 3.0 mg

Weibliche Tiere:

Die Milchdrüse erscheint kleiner als die der weiblichen Kontrollen (s. Abb. 7).
Offenbar ist die Aufzweigung der Milchdrüsensprosse geringer als bei weiblichen Kontrollen.

Männliche Tiere:

Die Milchdrüsenentwicklung ähnelt der männlicher Kontrollen. Eine eindeutige Beurteilung war nicht möglich.

d) Norethisteron
Dosierung 0.1, 0.3 und 1.0 mg

Weibliche Tiere:

Das Milchdrüsengewebe ist ebenso stark entwickelt wie bei den Kontrollen.

Männliche Tiere:

Ähnliche Entwicklung des Drüsengewebes wie bei den männlichen Kontrollen.

e) d,l-Norgestrel
Dosierung 3.0 mg

Weibliche Tiere:

Das Milchdrüsengewebe erscheint im Vergleich zu den Kontrollen quantitativ etwas geringer entwickelt zu sein (s. Abb. 8).

Männliche Tiere:

Entwicklung des Drüsengewebes den männlichen Kontrollen ähnelnd. Eine eindeutige Beurteilung war nicht möglich.

f) Ethinodioldiacetat

Dosierung 3,o mg
Weibliche Tiere:

Es ist deutlich weniger Drüsengewebe vorhanden als bei weiblichen Kontrollen. Vor allem ist die Aufzweigung der Milchdrüsen - sprosse erheblich geringer als bei weiblichen Kontrollen (s. Abb. 9).

Männliche Tiere:

Milchdrüsengewebsentwicklung den Kontrollen entsprechend. Eine eindeutige Beurteilung war nicht möglich.

g) Lynoestrenol

Dosierung 3,o mg
Weibliche Tiere:

Das Milchdrüsengewebe ist wie bei den weiblichen Kontrollen entwickelt.

Männliche Tiere:

Kein deutlicher Unterschied zwischen behandelten Tieren und Kontrollen feststellbar.

h) Chlormadinonacetat

Dosierung o,1, o,3, 1,o und 3,o mg
Weibliche Tiere:

Das Milchdrüsengewebe ist ähnlich gut entwickelt wie bei den unbehandelten weiblichen Kontrollen.

Männliche Tiere:

Im Vergleich zu männlichen Kontrollen scheint an dem Milchdrüsenkomplex kein deutlicher Unterschied zwischen behandelten Tieren und Kontrollen feststellbar.

i) Allyloestrenol

Dosierung 3,o mg
Weibliche Tiere:

Ähnliche Entwicklung des Drüsengewebes wie bei den Kontrollen.

Männliche Tiere:

Die Aufzweigung des Drüsengewebes scheint etwas weitreichender zu gehen als bei männlichen Kontrollen.

2. 22-tägige Behandlung mit Oestradiol
(Dosierung s. Tab. 8)

a) Kontrollen

Weibliche Tiere:

Das Milchdrüsengewebe ist weit weniger stark entwickelt als das von Tieren, die mit Oestradiol + Progesteron behandelt wurden. Vor allem treten die Alveolen weniger deutlich hervor (s. Abb. 10, vergl. mit Abb. 5).

Männliche Tiere:

Das Milchdrüsengewebe ist deutlich geringer ausgeprägt als bei weiblichen Tieren (s. Abb. 11).

b) Medroxyprogesteronacetat
Dosierung 1.0 und 3.0 mg
Weibliche Tiere:

Kein erkennbarer Unterschied zu den Kontrollen (s. Abb. 12, vergl. Abb. 11).

Männliche Tiere:

Kein erkennbarer Unterschied zu den Kontrollen.

c) Norethisteron

Dosierung 0.1, 0.3 und 1.0 mg

Weibliche Tiere:

Kein erkennbarer Unterschied im Vergleich zu den Kontrollen.

Männliche Tiere:

Das Bild entspricht dem normaler Kontrollen.

d) Chlormadinonacetat

Dosierung 0.1, 0.3, 1.0 und 3.0 mg

Weibliche Tiere:

Kein Unterschied zu den Kontrollen feststellbar.

Männliche Tiere:

Kein Unterschied zu den Kontrollen feststellbar.

D) Histologische Untersuchung

1. Stimulierung des Milchdrüsenwachstums durch 22-tägige Oestradiol- und Progesteronbehandlung

a) Kontrollen

Weibliche Tiere:

Das Drüsenparenchym ist in Läppchen von gut ausgebildeten, weitgehend geschlossenen Alveolen angeordnet. Die Zellen sind kubisch bis zylindrisch mit hellem, runden, grossen Kern und zahlreichen Vakuolen im Cytoplasma.

Im Lumen einiger Alveolen findet sich eine kleine Menge Sekret, herdförmig sind Alveolarzellen mit Kernpyknosen zu beobachten.

Zwischen den einzelnen Drüsenläppchen ist in unterschiedlicher Stärke Fettgewebe ausgebildet (s. Abb. 1). (s. Tafel VII, Abb. a).

Männliche Tiere:

Das histologische Bild entspricht weitgehend dem der weiblichen Kontrolltiere, jedoch herdförmig in zahlreichen Alveolen und Ducti lactiferi Sekret. (s. Tafel VII, Abb. b)

b) Medroxyprogesteronacetat

Weibliche Tiere:

Dosierung 1.0 mg:

Weitgehend entsprechend den weiblichen Kontrollen, herdförmig auch Alveolarzellen mit Kernpyknosen.

Dosierung 3.0 mg:

Zahlreiche Alveolen und Ducti lactiferi enthalten Sekret. Herdförmig sind Alveolarzellen mit Kernpyknosen zu beobachten. Gegenüber den weiblichen Kontrollen erscheint das Drüsengewebe vermehrt und das Fettgewebe reduziert.

Männliche Tiere:

Dosierung 1.0 mg:

Ein Präparat weitgehend den weiblichen Kontrollen entsprechendes Bild, ein Präparat weitgehend den männlichen Kontrollen entsprechendes Bild; bei beiden gering- bis mittelgradige intra- und interlobuläre Fibrosierung. (s. Tafel VII, Abb. c)

Dosierung 3.0 mg:

Ein Präparat im wesentlichen den weiblichen Kontrollen entsprechendes Bild, ein Präparat Fettgewebe mit herdförmig Granulationsgewebe.

c) Normethandrolon

Weibliche Tiere:

Dosierung 1.0 mg:

Kleine, aus kompakten Alveolen aufgebaute Drüsenläppchen, herdförmig zahlreich Alveolarzellen mit Kernpyknosen, herdförmig einzelne Lobuli mit völliger Epitheldegeneration/-nekrose.

Dosierung 3.0 mg:

Herdförmig zahlreich mit Sekret gefüllte, weite Alveolen, zahlreich Alveolarzellen mit Kernpyknosen, herdförmig einzelne Lobuli mit völliger Epitheldegeneration/-nekrose.
(s. Tafel VII, Abb. d)

Männliche Tiere:

Dosierung 1.0 mg:

Kleine, aus kompakten Alveolen aufgebaute Drüsenläppchen, im Lumen einiger Alveolen Sekret, herdförmig zahlreich Zellen mit Kernpyknosen.

Dosierung 3.0 mg:

Stark erweiterte und mit Sekret gefüllte Alveolen und Ducti lactiferi, herdförmig zahlreich Alveolarzellen mit Kernpyknosen, herdförmig Epitheldegeneration/-nekrose. Aufgrund der

Entfaltung der Alveolen scheint das interlobuläre Fettgewebe fast völlig zurückgedrängt.

d) Norethisteron

Weibliche Tiere:

Dosierung 0.1 mg:

Im ganzen den weiblichen Kontrollen ähnliches Bild, nur ganz vereinzelt Alveolen mit Sekret.

Dosierung 0.3 mg:

Im wesentlichen entsprechend den weiblichen Kontrollen, herdförmig zahlreich Alveolarzellen mit Kernpyknosen.

Dosierung 1.0 mg:

Herdförmig zahlreich mit Sekret gefüllte, weite Alveolen, zahlreich Alveolarzellen mit Kernpyknosen, herdförmig einzelne Lobuli mit völliger Epitheldegeneration/-nekrose.
(s. Tafel VII, Abb. e)

Männliche Tiere:

Dosierung 0.1 mg:

Den weiblichen Kontrollen ähnliches Bild.

Dosierung 0.3 mg:

Im wesentlichen den weiblichen Kontrollen ähnliches Bild, herdförmig gering- bis mittelgradige intra- und interlobuläre Fibrosierung.

Dosierung 1.0 mg:

Ein Präparat mit weitlumigen, sekretgefüllten Alveolen und Ducti lactiferi, herdförmig zahlreich Alveolarzellen mit Kernpyknosen, ein Präparat im wesentlichen entsprechend den weiblichen Kontrollen.

e) d,l-Norgestrel

Weibliche Tiere:

Dosierung 3.0 mg:

Im wesentlichen wie die weiblichen Tiere der Gruppe Norethisteron - Dosierung 1.0 mg.
(s. Tafel VII, Abb. f)

Männliche Tiere:

Dosierung 3.0 mg:

Stark erweiterte und mit Sekret gefüllte Alveolen und Ducti lactiferi, herdförmig zahlreich Alveolarzellen mit Kernpyknosen, herdförmig Epitheldegenerationen/-nekrose. Aufgrund der Entfaltung der Alveolen scheint das interlobuläre Fettgewebe fast völlig zurückgedrängt.

f) Ethinodioldiacetat

Weibliche Tiere:

Dosierung 3.0 mg:

Stark erweiterte und mit Sekret gefüllte Alveolen und Ducti lactiferi, stark abgeflachte Epithelien, herdförmig zahlreich Alveolarzellen mit Kernpyknosen, herdförmig einzelne Lobuli mit völliger Epitheldegeneration/-nekrose.
(s. Tafel VIII, Abb. a, b)

Männliche Tiere:

Dosierung 3.0 mg:

Wegen technischen Fehlers keine Aufarbeitung des Materials.

g) Lynoestrenol

Weibliche Tiere:

Dosierung 1.0 mg:

Im wesentlichen den weiblichen Kontrollen ähnliches Bild.

Dosierung 3.0 mg:

Weitlumige, sekretgefüllte Alveolen und Ducti lactiferi; aufgrund der Entfaltung des Parenchyms erscheint der Fettgewebsanteil gegenüber den Kontrollen vermindert, herdförmig einige Alveolarzellen mit Kernpyknosen.
(s. Tafel VIII, Abb. c)

Männliche Tiere:

Dosierung 1.0 mg:

Weitgehend den weiblichen Kontrollen entsprechendes Bild. Herdförmig geringgradige periductuläre Fibrosierung.

Dosierung 3.0 mg:

Weitgehend den männlichen Kontrollen entsprechendes Bild. (s. Tafel VIII, Abb. d)

h) Chlormadinonacetat

Weibliche Tiere:

Dosierung 0.1 mg:

Zahlreiche Alveolen und Ducti lactiferi in dem einen Präparat enthalten Sekret. Herdförmig sind Alveolarzellen mit Kernpyknosen zu beobachten. Gegenüber den Kontrollen erscheint das Drüsengewebe vermehrt und das Fettgewebe reduziert.
Das andere Präparat ähnelt in seinem histologischen Bild weitgehend den weiblichen Kontrollen.

Dosierung 0.3 mg:

Zahlreiche Alveolen und Ducti lactiferi enthalten Sekret. Herdförmig sind Alveolarzellen mit Kernpyknosen zu beobachten.
Gegenüber den Kontrollen erscheint das Drüsengewebe vermehrt und das Fettgewebe reduziert.

Dosierung 1.0 mg:

Das zelluläre Bild entspricht weitgehend dem der weiblichen Kontrolltiere, im Lumen von nur einzelnen Alveolen etwas Sekret.

Dosierung 3.0 mg:

Entsprechend den weiblichen Tieren der Dosierung 0.3 mg.

Männliche Tiere:

Dosierung 0.1 mg:

In einem Präparat weitlumige Alveolen und Ducti lactiferi, zahlreich mit Sekret gefüllt; herdförmig zahlreich Alveolarzellen mit Kernpyknosen.
Das andere Präparat ähnelt weitgehend den männlichen Kontrollen. (s. Tafel VIII, Abb. e)

Dosierung 0.3 mg:

Weitgehend den männlichen Kontrollen entsprechendes histologisches Bild, herdförmig zahlreich Alveolarzellen mit Kernpyknosen, herdförmig einzelne Lobuli mit völliger Epitheldegeneration/-nekrose, gering- bis mittelgradige intra- und interlobuläre Fibrosierung.

Dosierung 1.0 mg:

Ein Präparat weitgehend den weiblichen Kontrollen entsprechendes Bild, ein Präparat weitgehend den männlichen Kontrollen entsprechendes Bild; bei beiden gering- bis mittelgradige intra- und interlobuläre Fibrosierung.

Dosierung 3.0 mg:

Weitgehend den weiblichen Kontrollen entsprechendes Bild.

i) Allyloestrenol

Weibliche Tiere:

Dosierung 3.0 mg:

Eingebettet in reichlich Fettgewebe vereinzelte oder kleine Gruppierungen von sehr weitlumigen, sekretgefüllten Alveolen und Ducti lactiferi. Die Epithelien sind stark abgeflacht. (s. Tafel VIII, Abb. f)

Männliche Tiere:

Dosierung 3.0 mg:

Das histologische Bild entspricht weitgehend dem der weiblichen Kontrollen.

j) Progesteron

Weibliche Tiere:

Dosierung 10.0 mg:

Den weiblichen Kontrollen entsprechendes Bild.

Männliche Tiere:

Dosierung 10.0 mg:

Kompakte, gut ausgeprägte Alveolen ohne Sekret, weitgehend den weiblichen Kontrollen entsprechendes Bild. (s. Tafel IX, Abb. a)

k) Testosteronpropionat

Weibliche Tiere:

Dosierung 0.1 mg:

Im wesentlichen den weiblichen Kontrollen ähnliches Bild.

Dosierung 0.3 mg:

In einem Präparat erscheinen die Alveolen gegenüber der Dosierung 0.1 mg kompakter und zusammengedrängter, einzelne Alveolen mit sehr wenig Sekret; weitgehend den weiblichen Kontrollen ähnliches Bild.
Im anderen Präparat weitlumige, sekretgefüllte Alveolen und Ducti lactiferi; aufgrund der Entfaltung des Parenchyms erscheint der Fettgewebsanteil gegenüber den Kontrollen vermindert, herdförmig einige Alveolarzellen mit Kernpyknosen.

Männliche Tiere:

Dosierung 0.1 mg:

Weitgehend den weiblichen Kontrollen entsprechendes Bild.

Dosierung 0.3 mg:

Weitgehend den männlichen Kontrollen entsprechendes Bild.

2. Stimulierung des Milchdrüsenwachstums durch 22-tägige Oestradiolbehandlung

a) Kontrollen

Weibliche Tiere:

Extrem weite, zum Teil durch Konfluieren mehrerer Alveolen entstandene, mit Sekret gefüllte Hohlräume mit einem extrem abgeflachten Epithel. (s. Tafel IX, Abb. b)

Männliche Tiere:

Im wesentlichen wie die weiblichen Kontrollen, die mit Oestradiol und Progesteron behandelt wurden. (s. Tafel IX, Abb. c)

b) Medroxyprogesteronacetat

Weibliche Tiere:

Dosierung 1.0 mg:

Vereinzelte oder kleine Gruppen gering- bis mittelgradig erweiterter Alveolen mit flachem Epithel. Ihr Lumen ist leer oder teils bzw. vollständig wie das der Ducti lactiferi mit Sekret gefüllt, herdförmig gering- bis mittelgradige periductuläre und -lobuläre Fibrosierung.

Dosierung 3.0 mg:

Vereinzelte oder kleine Gruppen gering- bis mittelgradig erweiterter Alveolen mit flachem Epithel. Ihr Lumen ist leer oder teils bzw. vollständig wie das der Ducti lactiferi mit Sekret gefüllt.
In der Peripherie eines Präparates in Alveolen eines Läppchens Zellproliferation (Richtung Adenom) zu beobachten. (s. Tafel X, Abb. c,d)

Männliche Tiere:

Dosierung 1.0 mg:

Einzelne oder kleine Gruppen von Alveolen mit kubisch/zylindrischem Epithel, herdförmig Sekret in Alveolen und Ducti lactiferi, besonders in den Ducti lactiferi herdförmig Epithelproliferation. (s. Tafel IX, Abb. d)

Dosierung 3.0 mg:

Im wesentlichen wie Dosierung 1.0 mg.

c) Norethisteron

Weibliche Tiere:

Dosierung 0.1 mg:

Gering- bis mittelgradig erweiterte Alveolen, die vereinzelt bzw. in kleinen Gruppen auftreten. Das Epithel ist flach, das Lumen ist teilweise mit Sekret gefüllt.

Dosierung 0.3 mg:

Vereinzelte oder kleine Gruppen gering- bis mittelgradig erweiterte Alveolen mit flachem Epithel. Ihr Lumen ist leer oder teils bzw. vollständig wie das der Ducti lactiferi mit Sekret gefüllt, herdförmig gering- bis mittelgradige periductuläre und -lobuläre Fibrosierung.

Dosierung 1.0 mg:

Im wesentlichen wie Dosierung 0.1 mg.

Männliche Tiere:

Dosierung 0.1 mg:

In einem Präparat das gleiche Bild wie bei den weiblichen Tieren derselben Behandlungs- und Dosierungsgruppe.

Das andere Präparat wie bei den männlichen Tieren der Behandlungsgruppe Medroxyprogesteronacetat - Dosierung 1,o mg.

Dosierung o,3 mg:
Stark erweiterte, zum Teil konfluierende Alveolen und Ducti lactiferi mit stark abgeflachtem Epithel und unterschiedlich stark mit Sekret gefüllt.

Dosierung 1,o mg:
Sehr weite, sekretgefüllte Alveolen und Ducti lactiferi, herdförmig Verdacht auf Epitheldegeneration/-nekrose.

d) Chlormadinonacetat

Weibliche Tiere:

Dosierung o,1 mg:
Vereinzelte oder kleine Gruppen, gering- bis mittelgradig erweiterter Alveolen mit flachem Epithel. Ihr Lumen ist leer oder teilweise bzw. vollständig wie das der Ducti lactiferi mit Sekret gefüllt (s. Tafel IX, Abb. e). In der Peripherie eines Präparates sind in Alveolen zweier Läppchen Zellproliferationen (Richtung Adenom) zu beobachten (s. Tafel X, Abb. a, b).

Dosierung 0.3 mg:

Das histologische Bild entspricht im wesentlichen der Dosierung 0.1 mg, herdförmig gering- bis mittelgradige periductuläre und -lobuläre Fibrosierung, Zellproliferationen wie in einem Präparat der Dosierung 0.1 mg sind nicht zu beobachten.

Dosierung 1.0 mg:

Im wesentlichen wie Dosierung 0.3 mg.

Dosierung 3.0 mg:

Im wesentlichen wie Dosierung 0.1 mg.

Männliche Tiere:

Dosierung 0.1 mg:

Vereinzelte oder kleine Gruppen mittel- bis hochgradig erweiterter Alveolen mit flachem Epithel, unterschiedlich stark wie die Ducti lactiferi mit Sekret gefüllt. Gering- bis mittelgradige perilobuläre und -ductuläre Fibrosierung. (s. Tafel IX, Abb. f)

Dosierung 0.3 mg:

Ein Präparat extrem weite, sekretgefüllte Alveolen und Ducti lactiferi, gering- bis mittel-

gradige perilobuläre und -ductuläre Fibrosierung.
Ein Präparat vereinzelte oder kleine Gruppen von Alveolen mit kubisch/zylindrischem Epithel, in einigen Alveolarlumina spärlich Sekret.

Dosierung 1.0 mg:

Im wesentlichen wie Dosierung 0.3 mg.

Dosierung 3.0 mg:

Im wesentlichen wie Dosierung 0.3 mg.

e) Testosteronpropionat

Weibliche Tiere:

Dosierung 0.1 mg:

Wenige, mässig erweiterte Alveolen und Gänge mit oder ohne Sekret.

Dosierung 0.3 mg:

Stark erweiterte, zum Teil konfluierende Alveolen und Gänge mit stark abgeflachtem Epithel und mehr oder weniger stark mit Sekret gefüllt.

Männliche Tiere:

Dosierung 0.1 mg:

Wegen technischen Fehlers keine Aufarbeitung des Materials.

Dosierung 0.3 mg:

Ein Präparat der weiblichen Behandlungsgruppe ähnliches Bild.
Ein Präparat Alveolen und Ducti lactiferi mit kubisch/zylindrischem Epithel, Lumina unterschiedlich stark mit Sekret gefüllt.

IV. Diskussion

Die Entwicklung des primären Drüsensprosses bei Mäusen wird insbesondere von solchen Gestagenen gehemmt, die androgene Nebenwirkungen besitzen wie etwa Norethisteron (Mey & Scheid, 1959; Revesz et al., 196o). Es sind manchmal unter der Einwirkung dieses Gestagens bei weiblichen Foeten ähnliche Veränderungen am primären Drüsenproß zu beobachten, wie sie für die normale männliche Milchdrüsendifferenzierung physiologisch sind.

Medroxyprogesteronacetat beeinflußt bei Mäusen sowohl die männliche als auch die weibliche Milchdrüsendifferenzierung. Es kommt bei den weiblichen Milchdrüsenanlagen zu einer teilweisen Entwicklung in männlicher Richtung, bei den Milchdrüsenanlagen der männlichen Tiere war eine partielle Feminisierung zu beobachten. Dieses Gestagen ist in klassischen Tests (Samenblasen- und Prostatawachstum, Kükenkammtest) weden androgen noch oestrogen wirksam (Sala et al., 1958; Lyster et al., 1959; Salhanick et al., 1961), beeinflußt aber die Sexualdifferenzierung (Revesz et al., 196o; Falconi et al., 1961; Suchowsky & Junkmann, 1961).

In eigenen Untersuchungen fanden wir (Cupceancu & Neumann, 1969), daß Medroxyprogesteronacetat weibliche Foeten zwar relativ stark virilisiert, eine völlige Virilisierung jedoch nicht gelang. Insbesondere war die Verlagerung der Sinusmündung auf die Phallusspitze nicht vollständig, d.h, der Vor gang, der am meisten androgenabhängig ist. Daneben war dieser Prozeß auch bei den männlichen Foeten der mit Medroxyproge-

steronacetat behandelten Mütter unterblieben, so dass diese hypospadisch waren (Cupceancu & Neumann, unpubliziert).

Überhaupt unterschieden sich männliche und weibliche Foeten, die der Wirkung von Medroxyprogesteronacetat ausgesetzt waren, praktisch nicht hinsichtlich der Differenzierung des äusseren Genitales, allerdings waren die weiblichen Tiere relativ stark virilisiert, die männlichen dagegen schwach feminisiert. Für die Entwicklung des primären Drüsensprosses von Mäusefoeten gilt das gleiche.

Die übrigen beiden untersuchten Gestagene, Gestonoroncapronat und Allyloestrenol beeinflussten die weibliche Differenzierung nicht. Bei einigen männlichen Milchdrüsenanlagen war der primäre Drüsenspross scheinbar besser erhalten als bei männlichen Kontrollen. Es war also eine geringe Feminisierungstendenz vorhanden. Es ist bekannt, dass Gestagene mit antiandrogenen Eigenschaften zu einer Entwicklung des primären Drüsensprosses im weiblichen Sinne führen (Neumann & Elger, 1966), aber weder Gestonoroncapronat noch Allyloestrenol besitzen antiandrogene Nebenwirkungen (Mey, 1963; Neumann, 1967 , 1968 ; Neumann et al., 1968).

Bei der Milchdrüsenentwicklung der Ratte besteht der wesentliche Unterschied zwischen den Geschlechtern in der Anlage (weibliche Tiere) und Nichtanlage (männliche Tiere) von Saugwarzen. Wie bereits erwähnt, ist die Anlage oder Nichtanlage von Saugwarzen ausschliesslich davon abhängig, ob in einer bestimmten Phase der Entwicklung Androgene wirksam werden oder nicht.

Wie zu vermuten war, führten alle Gestagene mit androgenen Nebenwirkungen zu einer partiellen oder totalen Athelie bei den weiblichen Foeten. Eine vollständige Athelie wurde bei den Tieren beobachtet, deren Mütter mit Normethandrolon, Norethisteron, d,l-Norgestrel, Ethinodioldiacetat und Norethinodrel behandelt worden waren.

All diese Verbindungen sind auch in klassischen Androgentesten wirksam (Nakao et al., 1958 ; Drill, 1959 ; Elton et al., 1962 ; Edgren et al., 1963 ; Junkmann, 1963 ; Nutting & Meyer, 1964 ; Neumann, 1968). Die Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat und Lynoestrenol führte nur bei einem Teil der Milchdrüsenanlagen zur Athelie, bei einem anderen Teil zu einer partiellen Athelie. Interessant ist, dass unter der Einwirkung von Norethinodrel, Ethinodioldiacetat und auch in geringem Masse Norethisteron Veränderungen auftraten, die denen sehr ähnlich sind, wie sie von Raynaud (1961) für weibliche Mäusefoeten nach Oestrogenbehandlung der graviden Mütter beschrieben wurden. Am auffälligsten waren dabei neben der Athelie die weitgehende Zerstörung des primären Drüsensprosses und die Mesenchymgewebsverdichtung im Bereich des primären Drüsensprosses. Tatsächlich besitzen die drei Gestagene auch oestrogene Eigenschaften - vor allem Norethinodrel verhält sich in manchen Testmodellen wie ein Oestrogen (Desaulles & Krähenbühl, 1960 ; Colton & Klimstra, 1962 ; Neumann & Junkmann, 1964).

Progesteron, Gestonoroncapronat, Allyloestrenol und Chlormadinonacetat beeinflussen die Saugwarzenanlagen weiblicher Foeten nicht.

Die männliche Differenzierung, d.h. die Nichtanlage von Saugwarzen, wird nur durch Chlormadinonacetat deutlich beeinflusst. Vor allem Epithelverstärkungen im Mündungsbereich des primären Drüsensprosses deuten eine Saugwarzenanlage an. Dieser Befund ist insofern nicht überraschend, als Chlormadinonacetat auch antiandrogen wirksam ist (Wiechert et al., 1967) und Antiandrogene bei männlichen Foeten die Anlage von Saugwarzen induzieren (Neumann & Elger, 1966).

Einleitend wurde gesagt, dass das Milchdrüsenwachstum erwachsener virilisierter weiblicher Ratten nach entsprechender hormonaler Stimulierung mit Progesteron und Oestradiol sehr viel geringer ist als das normaler weiblicher Tiere (Neumann et al., 1969). Umgekehrt ist aber das Milchdrüsenwachstum erwachsener feminisierter Ratten erheblich stärker als das der männlichen Kontrollen (Neumann & Elger, 1967).
Aus diesen Ergebnissen wurde gefolgert, dass unter der Einwirkung von Antiandrogenen (normale männliche Differenzierung) weniger Drüsengewebe angelegt wird, das dann im Erwachsenenalter nach entsprechender hormonaler Stimulierung mit Wachstum reagieren kann. Von den in diesem Modell untersuchten Gestagenen haben Ethinodioldiacetat, Normethandrolon und d,l-Norgestrel einen ähnlichen Effekt wie Androgene, d.h. die Milchdrüsengewichte bei weiblichen Ratten waren nach 22-tägiger Stimulierung mit Progesteron und Oestradiol signifikant niedriger als die Gewichte weiblicher Kontrollen.

Die Ergebnisse der 'whole mount preparation' sind nur mit aller Vorsicht zu diskutieren:
1. sind die Tierzahlen pro Gruppe zu niedrig und
2. ist nur eine sehr subjektive Beurteilung möglich.

Immerhin schien es aber so, als ob das Milchdrüsengewebe weiblicher Tiere bei einigen Gruppen weniger gut entwickelt war, als bei den Kontrollen. Insbesondere bei Tieren, deren Mütter Normethandrolon, d,l-Norgestrel und Ethinodioldiacetat erhalten hatten.

Nach der histologischen Untersuchung scheint bei den mit Oestradiol und Progesteron behandelten Tieren eine intrauterine Beeinflussung durch Normethandrolon und Norgestrel bei weiblichen und männlichen Tieren und durch Norethisteron und Ethinodioldiacetat bei weiblichen Tieren, herdförmig in Teilen des Milchdrüsenparenchyms Neigung zu Degeneration/Nekrose auszulösen.

Das Material der mit Oestradiol behandelten Tiere zeigt in fast allen Substanzgruppen das Bild mehr oder weniger stark erweiterter, sekretgefüllter Alveolen. Auf herdförmige Zellproliferation (Richtung Adenom) bei der Dosierung 0.1 und 3.0 mg Chlormadinonacetat und 3.0 mg Medroxyprogesteronacetat bei weiblichen Tieren sei hingewiesen.

Die begrenzte Zahl an weiblichen und männlichen Tieren je Substanz und Dosierungsgruppe lässt jedoch definitive Aussagen noch nicht zu.

Verschiedene Gestagene beeinflussen nicht nur die Sexualdifferenzierung im engeren Sinne, sondern auch die Milchdrüsendifferenzierung. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass die Dosen, die einen Einfluss auf die Milchdrüsendifferenzierung haben, extrem hoch sind.

Inwieweit die Milchdrüsendifferenzierung beim Menschen einer hormonalen Kontrolle unterliegt, ist unbekannt. Einiges spricht jedoch dafür. Es sei hier an die in der Regel gute Brunstentwicklung beim Syndrom der testikulären Feminisierung, d.h. bei genetisch männlichen Individuen und die häufig geringe Brustentwicklung bei Frauen mit angeborenem adrenogenitalem Syndrom erinnert.

V. Zusammenfassung

Untersucht wurde der Einfluß verschiedener Gestagene auf die Milchdrüsenentwicklung bei Mäusen und Ratten.

Bei weiblichen Mäusefoeten erfolgte teilweise die Entwicklung der Milchdrüsenanlage nach Gaben von Norethisteron und Medroxyprogesteronacetat, bei männlichen Foeten unter dem Einfluß von Medroxyprogesteronacetat in gegengeschlechtlicher Richtung.

Bei weiblichen Rattenfoeten entwickelte sich unter Normethandrolon, Norethisteron, d.l.Norgestrel, Ethinodioldiacetat und Norethinodrel eine vollständige, nach Medroxyprogesteron und Lynoestrenol eine partielle Athelie.

Angedeutete Saugwarzen wurden bei männlichen Rattenfoeten nach Gaben von Chlormadinonacetat gefunden.

Bei erwachsenen weiblichen Ratten, die während der Foetalzeit Gestagene erhalten hatten, fand sich nach einer Stimulierung mit Oestradiol und Progesteron oder Östradiol allein eine signifikante Herabsetzung der Milchdrüsengewichte, wenn sie mit Ethinodioldiacetat, Normethandrolon oder d.l. Norgestrel behandelt worden waren. Bei einigen Gestagenen und Dosierungen scheint sich das Milchdrüsenparenchym im histologischen Bild - nach einer Stimulierung mit Oestradiol und Progesteron - unabhängig vom Geschlecht unterschiedlich

gegenüber den Kontrollen zu verhalten.

Im allgemeinen wird die Milchdrüsendifferenzierung bei Foeten nur durch Gestagene beeinflusst, die neben dieser Eigenschaft auch andere Wirkungen haben, wie z.B. Oestrogene oder Androgene.

Tabelle 1 Behandlung schwangerer Mäuse mit Gestagenen (12. - 14. Tag)

Verabreichte Substanzen	Tagesdosis mg/Tier	Zahl der behandelten Mütter	Zahl der Foeten	Zahl der untersuchten Foeten[+++]	
				weibliche	männliche
Kontrollen	Vehikel	2	24	7	5
17-Acetoxy-6α-methyl-4-pregnen-3,2o-dion (Medroxyprogesteronacetat)	1,o	3	25	9	6
17α-Äthinyl-4-östren-17ß-ol-3-on (Norethisteron)	1,o	3	12[+]	3[++]	1
17-Hexanoyloxy-19-nor-4-pregnen-3,2o-dion (Norhydroxyprogesteron-capronat = Gestonoron-capronat)	5,o	1	12	4	6
17ß-Hydroxy-17α-allyl-4-östren (Allylöstrenol)	5,o	3	33	9	7

[+] = Foeten von zwei Müttern. Die Foeten des dritten Muttertieres waren unterentwickelt.

[++] = Zwei Foeten einer Mutter mit normaler Größe, dazu ein dritter Foet.

[+++] = Anzahl der untersuchten Milchdrüsen je Foet: durchschnittlich 8.

Tabelle 2 Behandlung schwangerer Ratten mit Gestagenen (13. - 21. Tag)

Gruppe	Tagesdosis (mg)/Tier	Zahl der behandelten Mütter	Zahl der Föten	Zahl der untersuchten Föten+	
				weibliche	männliche
Kontrollen	Vehikel	4	36	4	4
17-Acetoxy-6α-methyl-4-pregnen-3,2o-dion (Medroxyprogesteronacetat)	3	4	25	6	3
17α-Methyl-4-östren-17ß-ol-3-on (Normethandrolon)	3	3	31	2	4
17α-Äthinyl-4-östren-17ß-ol-3-on (Norethisteron)	3	3	1o	2	2
d.l.17ß-Hydroxy-18-methyl-17α-äthinyl-4-östren-3-on (d.l.Norgestrel)	3	3	35	5	4
3.17ß-Diacetoxy-17α-äthinyl-4-östren (Ethinodioldiacetat)	3	3	5	4	1
17α-Äthinyl-5(1o)-östren-17ß-ol-3-on (Norethinodrel)	3	3	14	4	3
17α-Äthinyl-4-östren-17ß-ol (Lyneströnol)	3	3	22	2	4
6-Chlor-17-acetoxy-4.6-pregnadien-3.2o-dion (Chlormadinonacetat)	3	3	31	3	3
17ß-Hydroxy-17α-allyl-4-östren (Allylöstrenol)	1o	4	43	3	4
17-Hexanoyloxy-19-nor-4-pregnen-3.2o-dion (Norhydroxyprogesteroncapronat = Gestonoroncapronat)	3o	3	24	4	3
4-Pregnen-3.2o-dion (Progesteron)	1o	3	25	4	3

+ = Anzahl der untersuchten Milchdrüsen je Foet: durchschnittlich 8.

Tabelle 3 Behandlung schwangerer Ratten mit Gestagenen (13. - 21. Tag) und Anzahl der Foeten.

Gruppe	Tagesdosis (mg)/Tier	Zahl der behandelten Mütter	Zahl der Föten
Kontrollen	Vehikel	5	32
6-Chlor-17-acetoxy-4.6-pregnadien-3.2o-dion (Chlormadinonacetat)	o,1	5	47
	o,3	6	35
	1,o	5	38
	3,o	7	39
17-Acetoxy-6α-methyl-4-pregnen-3,2o-dion (Medroxyprogesteronacetat)	1,o	7	36
	3,o	6	32
17α-Äthinyl-4-östren-17ß-ol-3-on (Norethisteron)	o,1	8	45
	o,3	6	36
	1,o	3	27
d.l.17ß-Hydroxy-18-methyl-17α-äthinyl-4-östren-3-on (d.l.Norgestrel)	3,o	7	13
17α-Methyl-4-östren-17ß-ol-3-on (Normethandrolon)	1,o	5	38
	3,o	5	16
3.17ß-Diacetoxy-17α-äthinyl-4-östren (Ethinodioldiacetat)	3,o	2	9
17α-Äthinyl-4-östren-17ß-ol (Lyneströnol)	1,o	2	13
	3,o	3	9
17ß-Hydroxy-17α-allyl-4-östren (Allylöstrenol)	3,o	3	27
Δ^4-Androsten-17-ol-3-on-17ß-propionat (Testosteronpropionat)	o,1	8	42
	o,3	5	27
4-Pregnen-3,2o-dion (Progesteron)	1o,o	6	43

Tabelle 4 Milchdrüsengewichte weiblicher Ratten (während der Foetalzeit mit Gestagenen behandelt) nach 22tägiger Medikation von 1o µg Östradiol und 3o mg Progesteron (Absolutwerte).

Behandlungsgruppe	Zahl d.Milchdrüsenleisten (n)	Dosierung (mg)	Mittelwerte (g)	Standard Abweichung	Standard Abweichung d.Mittelwerte	Signifikanz gegenüber d. Kontrolle (+)
Kontrolle	7	Lösungsmittel	3287.4128	661.874o	±25o.1611	
Testosteronpropionat	1o	o,1	2822.3186	887.2126	±28o.5613	-
Normethandrolon	3	3,o	1931.o989	198.16o3	±114.4o79	++
Medroxyprogesteronacetat	6	3,o	3o97.2825	887.4268	±362.29o3	-
Chlormadinonacetat	9	1,o	2454.7329	5o6.2173	±168.7391	+
Chlormadinonacetat	9	o,3	2521.31o3	392.823o	±13o.941o	+
Allylöstrenol	14	3,o	3325.o2oo	657.3418	±175.682o	-
Ethinodioldiacetat	4	3,o	1576.2236	358.9465	±179.4733	++
d.l.Norgestrel	4	3,o	1986.1494	63o.1182	±315.o591	++

(+)= - = keine Signifikanz
+ = Signifikanz 95 %
++ = Signifikanz 99 %

Tabelle 5 Milchdrüsengewichte weiblicher Ratten (während der Foetalzeit mit Gestagenen behandelt) nach 22tägiger Medikation von 1o µg Östradiol und 3o mg Progesteron (Relativwerte).

Behandlungsgruppe	Zahl der Milchdrüsen-leisten (n)	Dosierung (mg)	Mittelwerte (g)	Standard Abweichung	Standard Abweichung d. Mittel-werte	Signifikanz gegenüber der Kontrolle (+)
Kontrolle	7	Lösungs-mittel	923.oooo	118.261o	±44.6985	
Testosteronpropionat	1o	o,1	872.3999	2o3.9123	±64.4827	-
Normethandrolon	3	3,o	629.6665	11.51o9	± 6.6458	++
Medroxyprogesteronacetat	6	3,o	1o82.3333	17o.2974	±69.5236	-
Chlormadinonacetat	9	1,o	778.1111	149.5652	±49.8551	-
Chlormadinonacetat	9	o,3	836.333	79.5196	±26.5o65	-
Allylöstrenol	14	3,o	946.4285	168.6523	±45.o742	-
Ethinodioldiacetat	4	3,o	592.5ooo	138.o785	±69.o392	++
d.l. Norgestrel	4	3,o	726.25oo	193.8376	±96.9188	+

(+) = siehe Tabelle 4 (Fußnote)

Tabelle 6 Milchdrüsengewichte männlicher Ratten (während der Foetalzeit mit Gestagenen behandelt) nach 22tägiger Medikation von 1o µg Östradiol und 3o mg Progesteron (Absolutwerte).

Behandlungsgruppe	Zahl der Milchdrüsen-leisten (n)	Dosierung (mg)	Mittelwerte (g)	Standard Abweichung	Standard Abweichung d. Mittel-werte	Signifikanz gegenüber der Kontrolle (+)
Kontrolle	9	Lösungs-mittel	855.8323	193.7889	±64.5963	
Normethandrolon	9	3,o	528.1548	324.7466	± 1o8.2489	+
Norethisteron	1o	o,1	953.5o88	318.8535	± 1oo.83o3	-
Medroxyprogesteron-acetat	9	1,o	1o22.9214	341.8174	± 113.9391	-
Allylöstrenol	13	3,o	896.53oo	321.1367	± 89.o673	-
Ethinodioldiacetat	5	3,o	51o.4199	295.7383	± 132.2582	+
d.l.Norgestrel	9	3,o	7oo.9766	28o.4138	± 93.4713	-

(+) = siehe Tabelle 4 (Fußnote)

Tabelle 7 Milchdrüsengewichte männlicher Ratten (während der Foetalzeit mit Gestagenen behandelt) nach 22tägiger Medikation von 1o µg Östradiol und 3o mg Progesteron (Relativwerte).

Behandlungsgruppe	Zahl der Milchdrüsenleisten (n)	Dosierung (mg)	Mittelwerte (g)	Standard Abweichung	Standard Abweichung d. Mittelwerte	Signifikanz gegenüber d. Kontrolle (+)
Kontrolle	9	Lösungsmittel	212.7778	45.7952	±15.2651	
Normethandrolon	9	3,o	154.4444	81.6412	±27.2137	-
Norethisteron	1o	o,1	239.6ooo	75.9169	±24.oo7o	-
Medroxyprogesteronacetat	9	1,o	314.8887	85.9488	±28.6496	++
Allylöstrenol	13	3,o	213.4615	61.9o8o	±17.17o2	-
Ethinodioldiacetat	5	3,o	144.8ooo	92.6887	±41.4517	-
d.l.Norgestrel	9	3,o	213.1111	8o.1o22	±26.7oo7	-

(+) = siehe Tabelle 4 (Fußnote)

Tabelle 8 Milchdrüsengewichte weiblicher Ratten (während der Foetalzeit mit Gestagenen behandelt) nach 22tägiger Medikation von 1o µg Östradiol (Absolutwerte).

Behandlungsgruppe	Zahl der Milchdrüsenleisten (n)	Dosierung (mg)	Mittelwerte (g)	Standard Abweichung	Standard Abweichung d. Mittelwerte	Signifikanz gegenüber der Kontrolle (+)
Kontrolle	7	Lösungsmittel	1766.9268	351.6626	±132.916o	
Testosteronpropionat	5	o,3	1535.8594	5o9.4185	±227.8189	-
Medroxyprogesteronacetat	9	1,o	2178.5542	961.6o47	±32o.5349	-
Chlormadinonacetat	1o	3,o	1615.8491	33o.5645	±1o4.5337	-
Chlormadinonacetat	9	o,3	21oo.42o9	777.1292	±259.o43o	-

(+) = siehe Tabelle 4 (Fußnote)

Tabelle 9 Milchdrüsengewichte weiblicher Ratten (während der Foetalzeit mit Gestagenen behandelt) nach 22tägiger Medikation von 1o µg Östradiol (Relativwerte).

Behandlungsgruppe	Zahl der Milchdrüsenleisten (n)	Dosierung (mg)	Mittelwerte (g)	Standard Abweichung	Standard Abweichung d. Mittelwerte	Signifikanz gegenüber d. Kontrolle (+)
Kontrolle	7	Lösungsmittel	622.4285	121.o489	±45.7522	
Testosteronpropionat	5	o,3	542.5999	145.8o29	±65.2o51	-
Medroxyprogesteronacetat	9	1,o	75o.1111	262.3618	±87.4539	-
Chlormadinonacetat	1o	3,o	6o1.5ooo	1o7.2178	±33.9o53	-
Chlormadinonacetat	9	o,3	696.3333	195.4971	±65.1657	-

(+) = siehe Tabelle 4 (Fußnote)

Legenden zu Tafel I

Milchdrüsenanlagen von Mäusen, 15. Tag der Foetalentwicklung, Vergrößerung 22o-fach.

Abb. a: Weibliche Kontrolle: pectorale Anlage. Der primäre Spross und sein "Hals" sind deutlich erkennbar.

Abb. b: Weibliche Kontrolle: inguinale Anlage.

Abb. c: Männliche Kontrolle: der Drüsensproß ist länglich, man bemerkt die fehlende innere Struktur und die Mesenchymverdichtung.

Abb. d: Männliche Kontrolle: die "Sanduhr"-Form ist deutlich erkennbar.

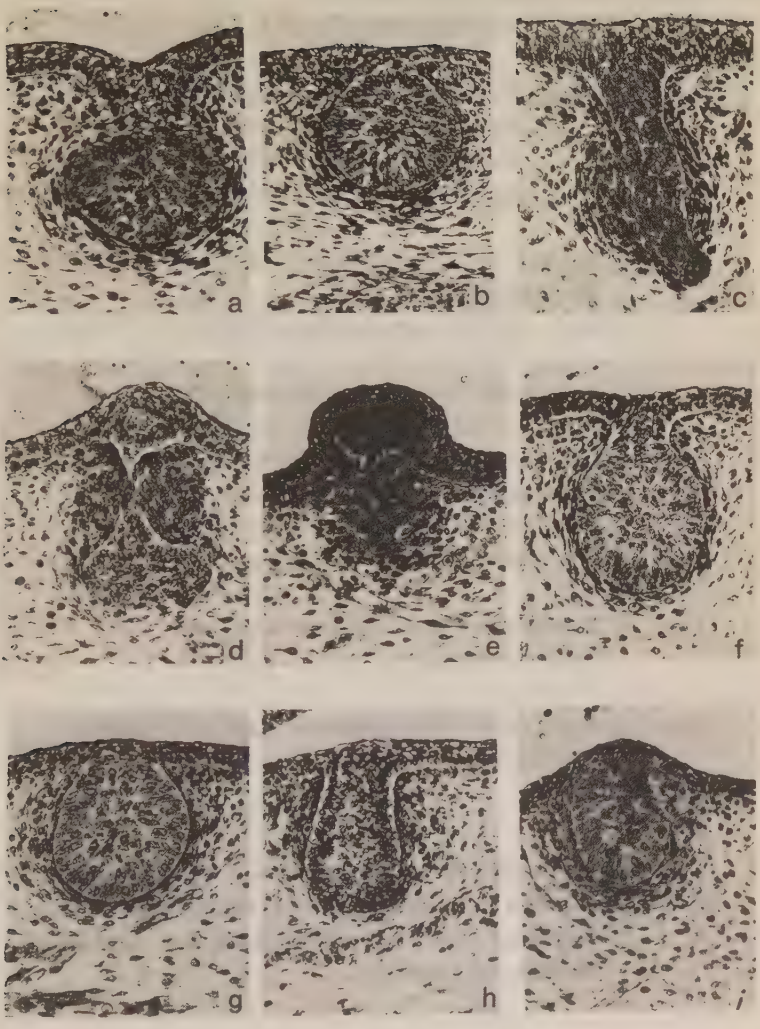
Abb. e: Männliche Kontrolle: der Drüsensproß wird vom Mesenchym förmlich herausgedrückt.

Abb. f und g: Weibliche Milchdrüsenanlagen unter dem Einfluß von Medroxyprogesteronacetat.
Ähnliche Entwicklung des Drüsensprosses wie bei weiblichen Kontrollen.

Abb. h: Weibliche Milchdrüsenanlage unter dem Einfluß von Medroxyprogesteronacetat.
Die Orientierung der Zellen des primären Drüsensprosses ist nahezu völlig verloren gegangen; der ganze Sproß ist mehr länglich und ähnelt so dem männlicher Tiere.

Abb. 1: Männliche Milchdrüsenanlage unter dem Einfluß von Medroxyprogesteronacetat. Intermediärstadium zur normalen weiblichen und männlichen Entwicklung.

Tafel I



Legenden zu Tafel II

Milchdrüsenanlagen von Mäusen, 15. Tag der Foetalentwicklung, Vergrößerung 22o-fach.

Abb. a und b: Männliche Milchdrüsenanlagen nach Gaben von Medroxyprogesteronacetat. Das Aussehen des Drüsensprosses entspricht mehr dem weiblicher Kontrollen.

Abb. c: Weibliche Milchdrüsenanlage nach Gaben von Norethisteron.
Man beachte die geringe Größe der Anlage.

Abb. d: Weibliche Milchdrüsenanlage unter dem Einfluß von Norethisteron.
Die Zellen des Drüsensprosses sind desorientiert, eine Basalmembran ist nicht mehr erkennbar. Man beachte die Verdichtung des Mesenchyms.

Abb. e: Männliche Milchdrüsenanlage nach Gabe von Norethisteron.

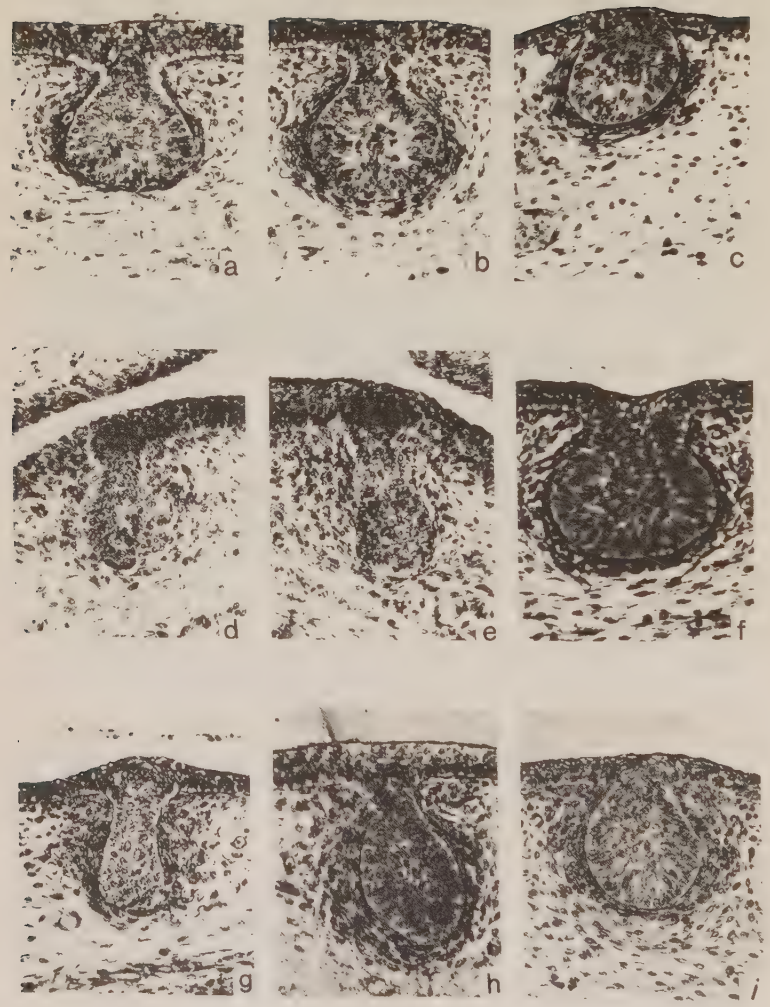
Abb. f: Weibliche Milchdrüsenanlage nach Gaben von Gestonoroncapronat.

Abb. g: Männliche Milchdrüsenanlage nach Gestonoroncapronat-Behandlung. Die Anlage zeigt ein intermediäres und nicht mehr das typische männliche Aussehen.

Abb. h: Männliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Gestonoroncapronat. Weitgehend der Anlage weiblicher Kontrollen entsprechend. Man beachte die Orientierung der zentralen Zellen des Sprosses und die Ausbildung der Basalmembrane.

Abb. i: Männliche Milchdrüsenanlage nach Allylöstrenolgaben.
Der primäre Drüsensproß entspricht in Form und Ausbildung weitgehend dem weiblicher Kontrollen.

Tafel II



Legenden zu Tafel III

Milchdrüsenanlage von Ratten, 22. Tag der Foetalentwicklung, Vergrößerung: 12o-fach.

Abb. a: Weibliche Kontrolle: Saugwarzenanlage deutlich erkennbar.

Abb. b: Männliche Kontrolle: man erkennt einen tiefer gelegenen Abschnitt des primären Drüsensprosses und seine Mündung; eine Saugwarze fehlt.

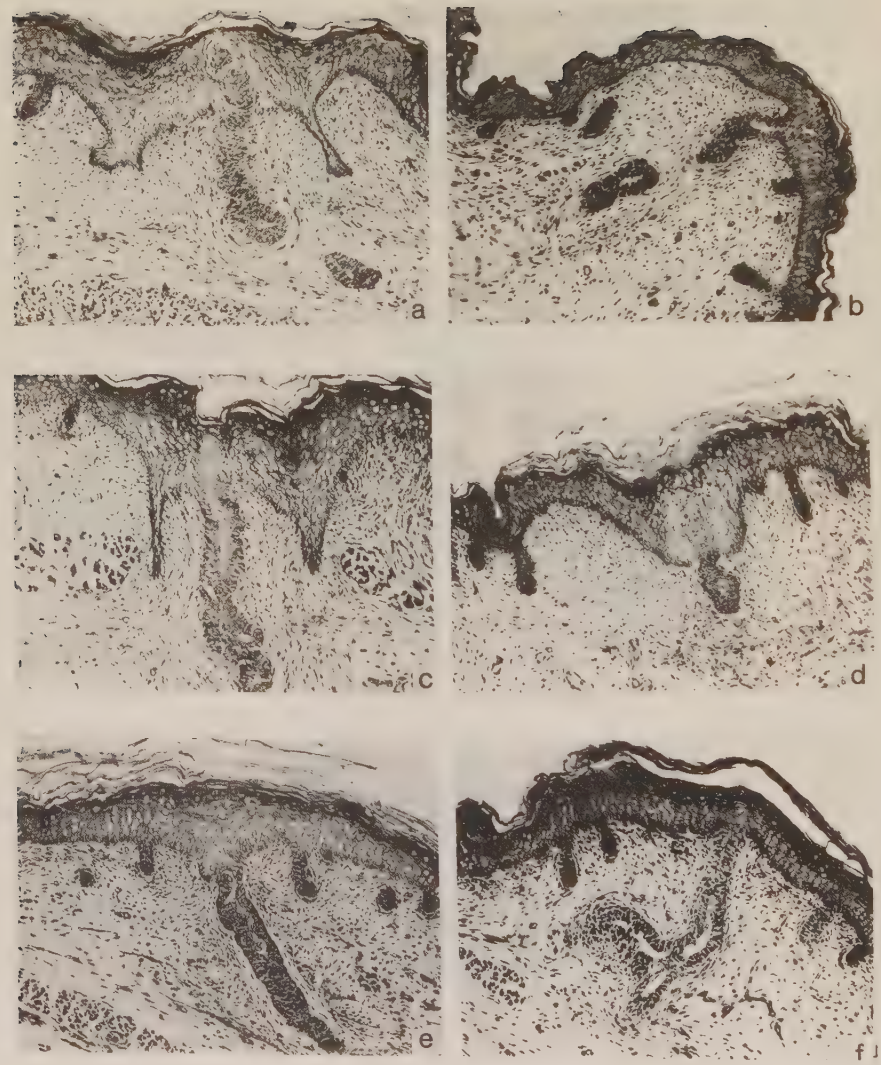
Abb. c: Weibliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Medroxyprogesteronacetat. Der weiblichen Kontrolle ähnelndes Bild.

Abb. d: Weibliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Medroxyprogesteronacetat; partielle Athelie.

Abb. e: Weibliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Medroxyprogesteronacetat; vollständige Athelie.

Abb. f: Weibliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Methandrolon; vollständige Athelie.

Tafel III



Legenden zu Tafel IV

Milchdrüsenanlage von Ratten, 22. Tag der Foetalentwicklung, Vergrößerung: 12o-fach.

Abb. a: Weibliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Norethisteron; vollständige Athelie. Man beachte die Mesenchymverdichtung in der Nähe des im Schnitt getroffenen Drüsensprosses.

Abb. b: Männliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Norethisteron; vollständige Athelie.

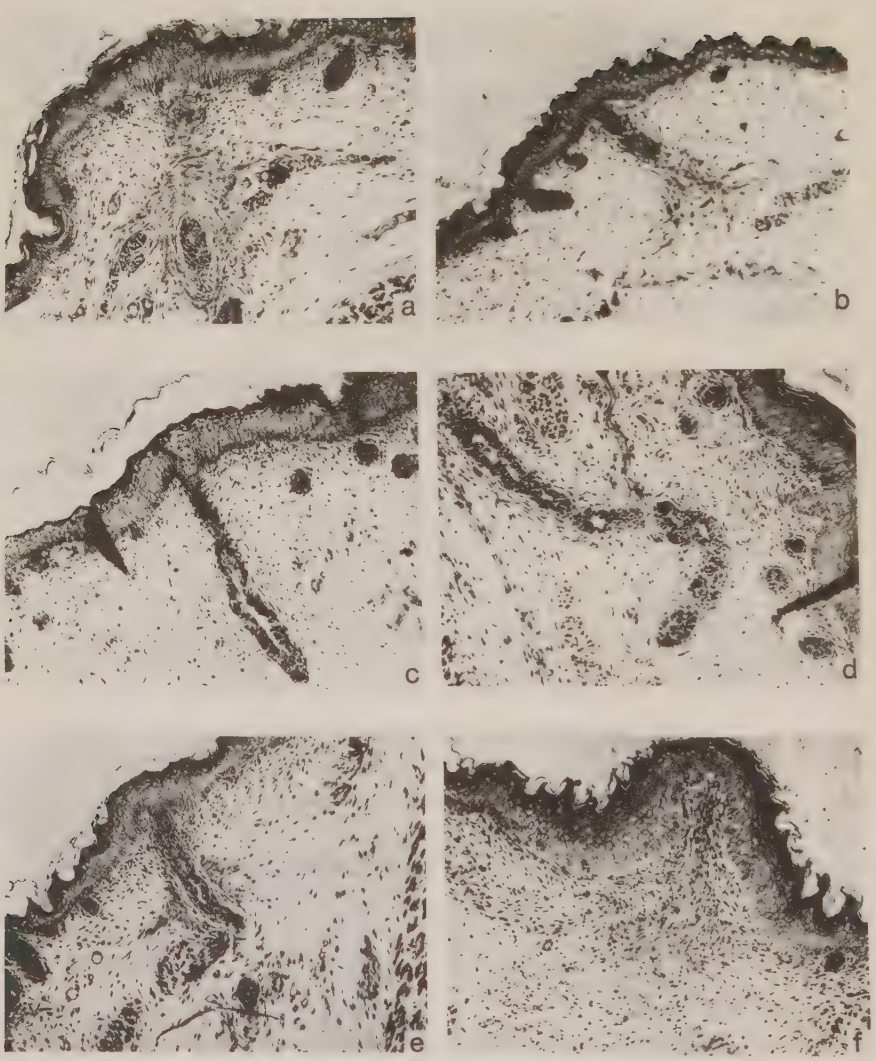
Abb. c: Weibliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von d.l.Norgestrel; vollständige Athelie.

Abb. d: Männliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von d.l.Norgestrel. (Normale männliche Entwicklung).

Abb. e: Weibliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Ethinodioldiacetat; partielle Athelie. Man beachte die Verdichtung des Mesenchym in der Nähe des Drüsensprosses.

Abb. f: Weibliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Ethinodioldiacetat. Serienschnitte von einem Tier.
Die Bilder zeigen eine warzenartige Epithelverdichtung im Bereich der Mündung des Drüsensprosses.

Tafel IV



Legenden zu Tafel V

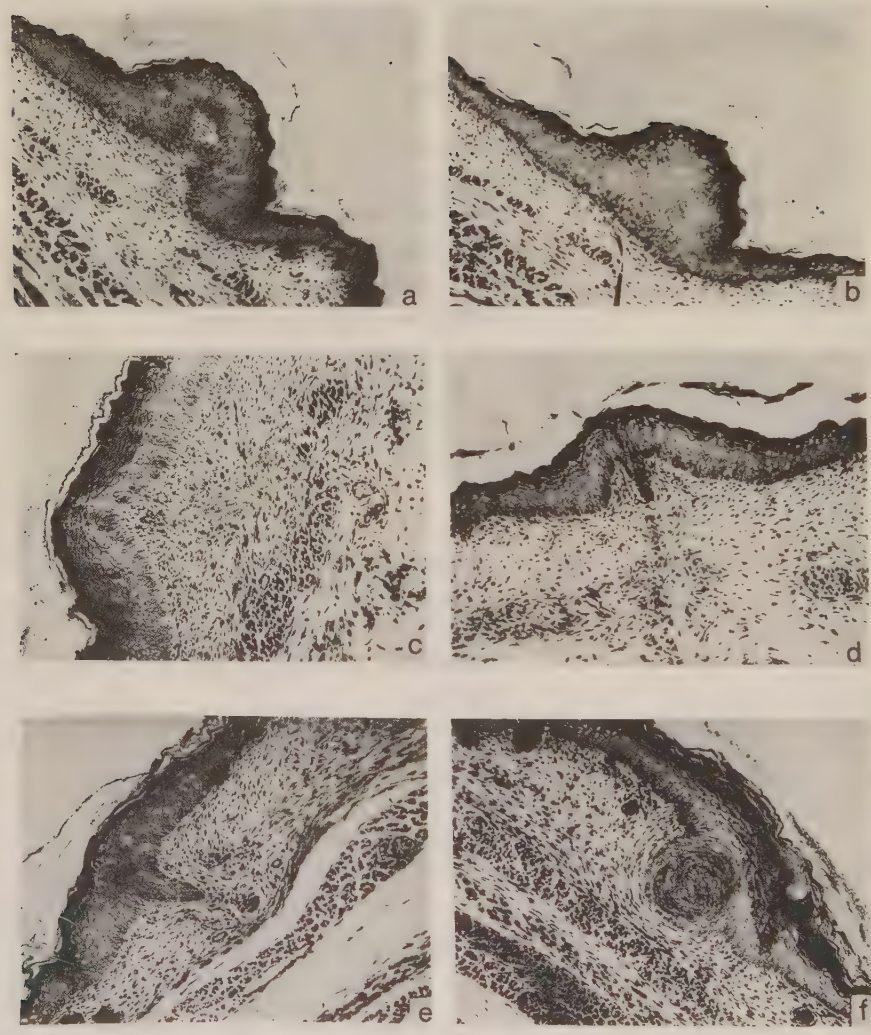
Milchdrüsenanlage von Ratten, 22 Tag der Foetalentwicklung, Vergrößerung: 12o-fach.

Abb. a und b: Weibliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Ethinodioldiacetat. Serienschnitte von einem Tier. Die Bilder zeigen eine warzenartige Epithelverdichtung im Bereich der Mündung des Drüsensprosses.

Abb. c: Weibliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Norethinodrel; vollständige Athelie.

Abb. d, e und f: Männliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Norethinodrel. Man beachte die Verdickung des Epithels im Bereich der Milchdrüsenanlage.

Tafel V



Legenden zu Tafel VI

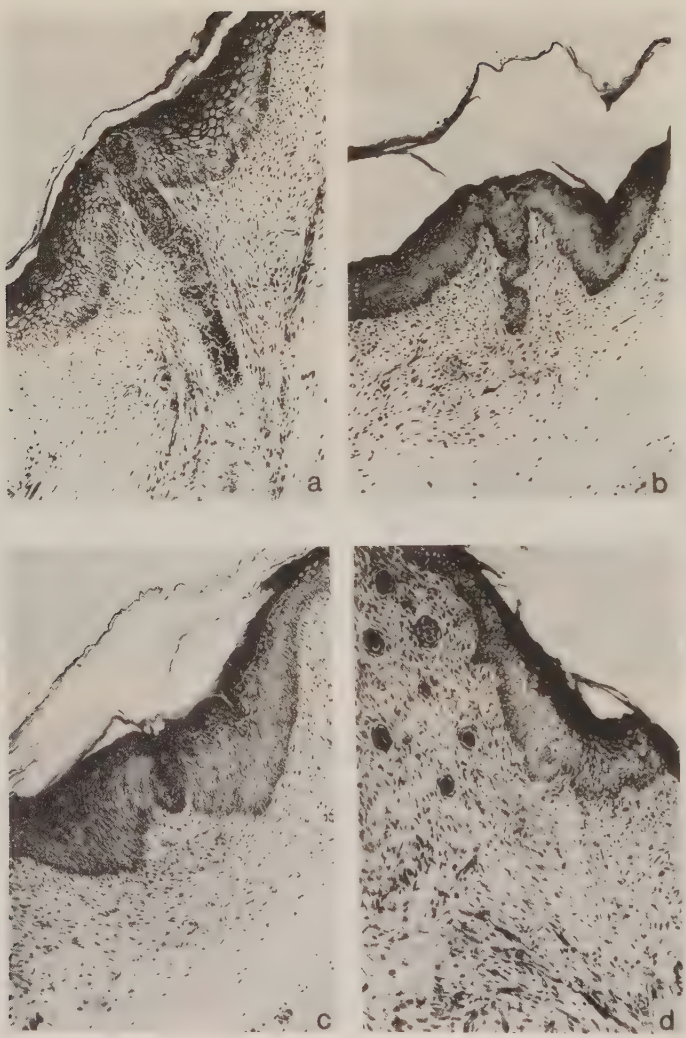
Milchdrüsenanlage von Ratten, 22. Tag der Foetalentwicklung, Vergrößerung: 12o-fach.

Abb. a: Weibliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Lynöstrenol; partielle Athelie.

Abb. b und c: Männliche Milchdrüsenanlagen nach Verabreichung von Lynöstrenol. Es ist eine deutliche Tendenz zur Saugwarzenentwicklung vorhanden.

Abb. d: Männliche Milchdrüsenanlage nach Verabreichung von Chlormadinonacetat. Man beachte die Verdickung des Epithels im Bereich der Milchdrüsenanlage.

Tafel VI



Legenden zu Tafel VII

Histologie von Milchdrüsen erwachsener Ratten nach 22-tägiger Stimulierung durch 1o µg Östradiol und 3o mg Progesteron. (Vergr. 14o x).

Behandlung der Muttertiere während der Schwangerschaft (13. - 21. Tag) mit dem u.a Gestagen.

Abb. a: Weibliches Tier (Kontrolle)

Abb. b: Männliches Tier (Kontrolle)

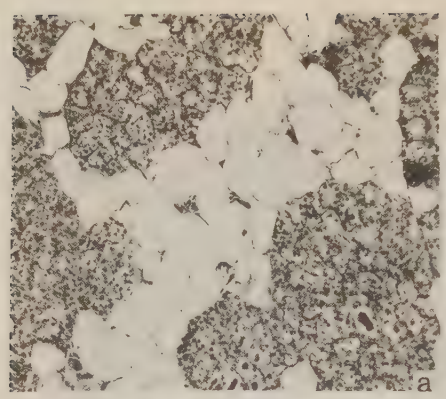
Abb. c: Männliches Tier (Medroxyprogesteronacetat - Dosierung 1,o mg).

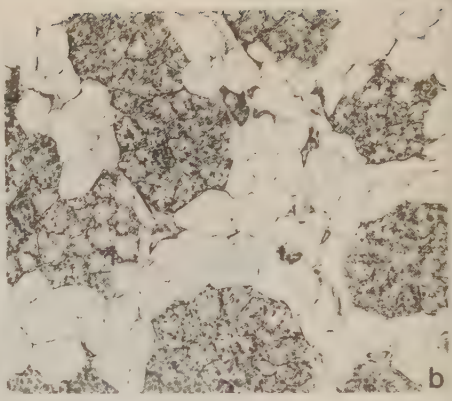
Abb. d: Weibliches Tier (Normethandrolon - Dosierung 3,o mg).

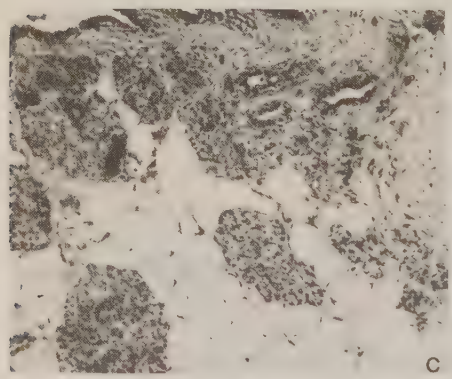
Abb. e: Weibliches Tier (Norethisteron - Dosierung 1,o mg).

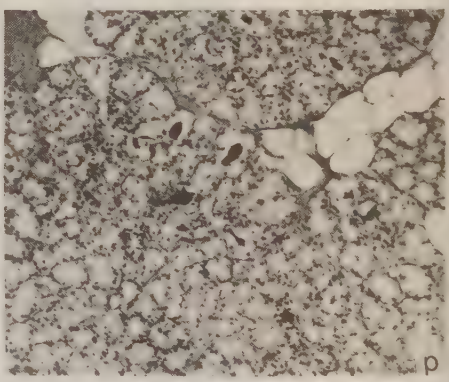
Abb. f: Weibliches Tier (d.l. Norgestrel - Dosierung 3,o mg).

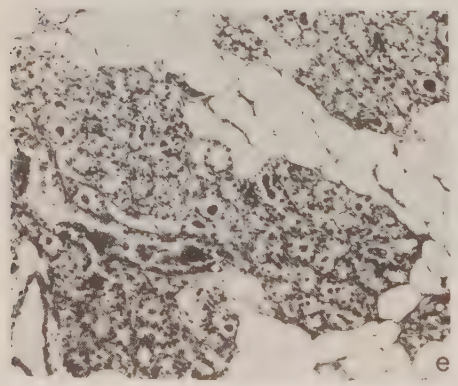
Tafel VII

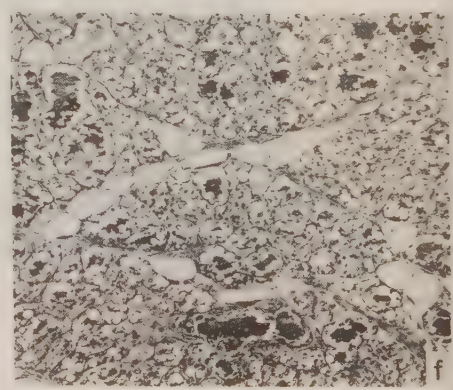












Legenden zu Tafel VIII

Histologie von Milchdrüsen erwachsener Ratten nach 22-tägiger Stimulierung durch 1o µg Östradiol und 3o mg Progesteron (Vergr.: 14o x).

Behandlung der Muttertiere während der Schwangerschaft (13. - 21. Tag) mit dem u.a. Gestagen.

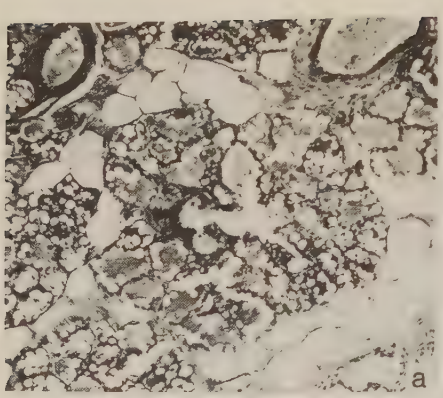
Abb. a und b: Weibliches Tier (Ethinodioldiacetat - Dosierung 3,o mg).

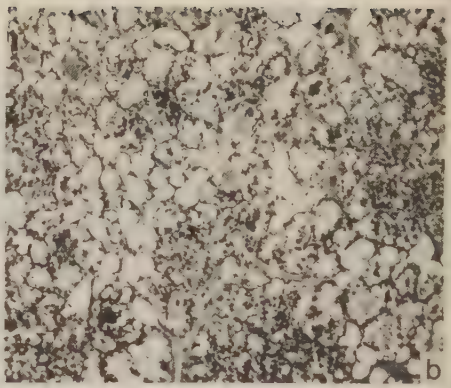
Abb. c: Weibliches Tier (Lynöstrenol - Dosierung 3,o mg).

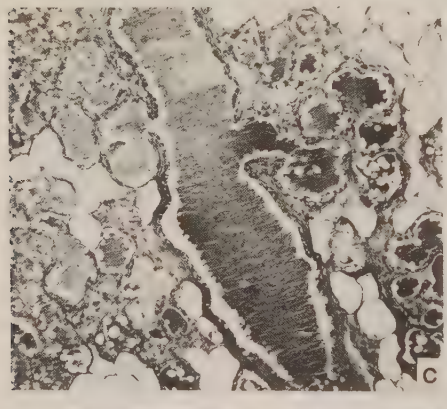
Abb. d: Männliches Tier (Lynöstrenol - Dosierung 3,o mg).

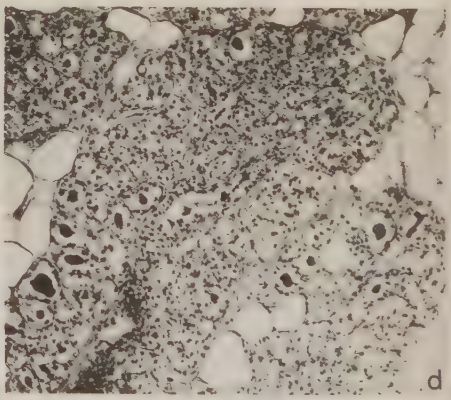
Abb. e: Männliches Tier (Chlormadinonacetat - Dosierung o,1 mg).

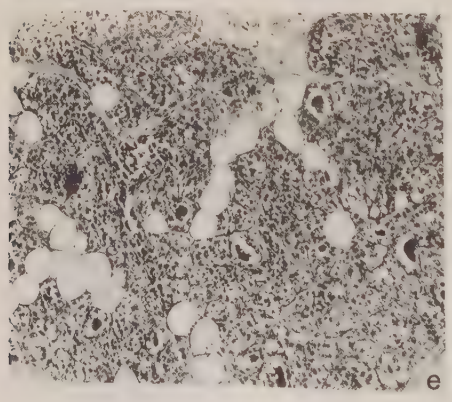
Abb. f: Weibliches Tier (Allylöstrenol - Dosierung 3,o mg).

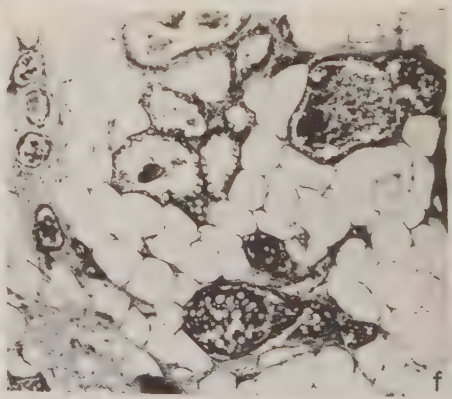

a


b


c


d


e


f

Legenden zu Tafel IX

Histologie von Milchdrüsen erwachsener Ratten nach 22-tägiger Stimulierung durch 1o µg Östradiol und 3o mg Progesteron (Vergr.: 14o x).

Behandlung der Muttertiere während der Schwangerschaft (13. - 21. Tag) mit dem u.a. Gestagen.

Abb. a: Männliches Tier (Progesteron - Dosierung 1o,o mg).

Histologie von Milchdrüsen erwachsener Ratten nach 22-tägiger Stimulierung durch 1o µg Östradiol (Vergr.: 14o x).

Behandlung der Muttiertiere während der Schwangerschaft (13. - 21. Tag) mit dem u.a. Gestagen.

Abb. b: Weibliches Tier (Kontrolle)

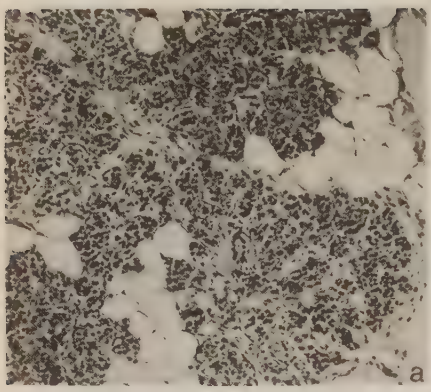
Abb. c: Männliches Tier (Kontrolle)

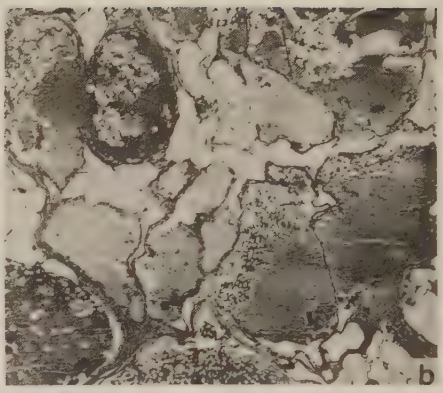
Abb. d: Männliches Tier (Medroxyprogesteronacetat-Dosierung 1,o mg).

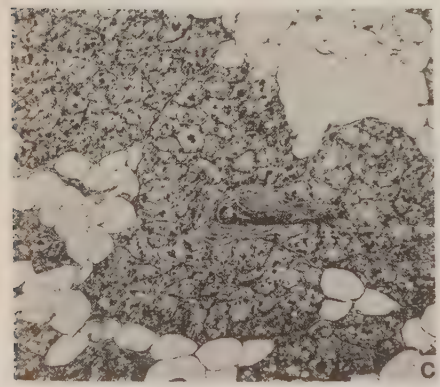
Abb. e: Weibliches Tier (Chlormadinonacetat - Dosierung o,1 mg).

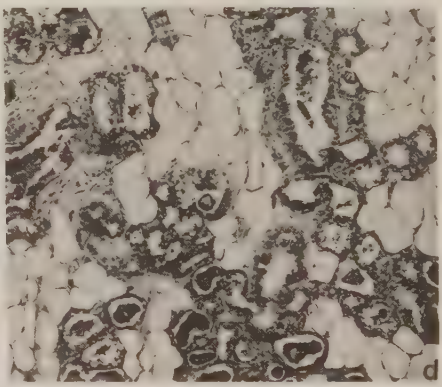
Abb. f: Männliches Tier (Chlormadinonacetat - Dosierung o,1 mg)

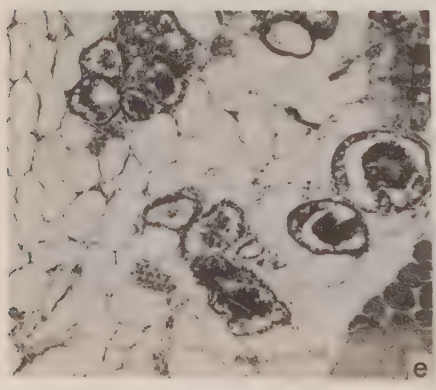
Tafel IX

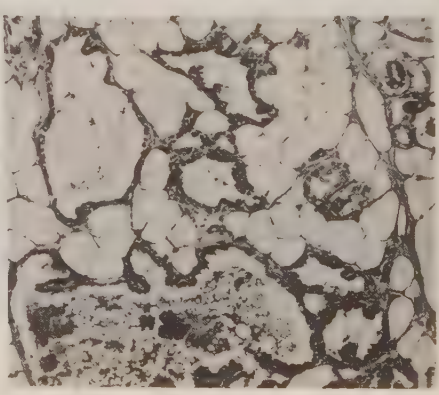












Legenden zu Tafel X

Histologie von Milchdrüsen erwachsener Ratten nach 22-tägiger Stimulierung durch 1o µg Östradiol

Behandlung der Muttertiere während der Schwangerschaft (13. - 21. Tag) mit dem u.a. Gestagen.

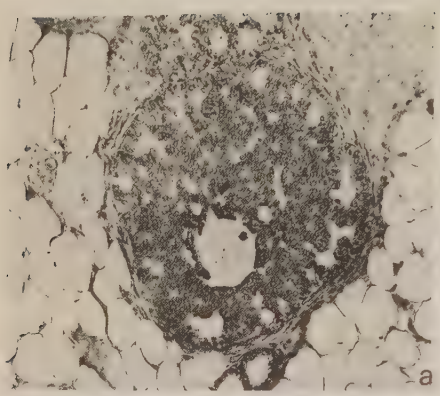
Abb. a: Weibliches Tier (Chlormadinonacetat - Dosierung o,1 mg). (Vergr.: 14o x).

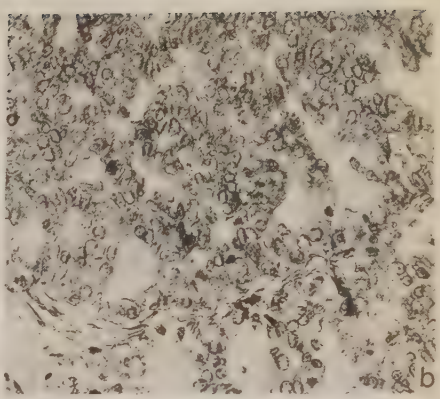
Abb. b: Weibliches Tier (Chlormadinonacetat - Dosierung o,1 mg). (Vergr.: 35o x).

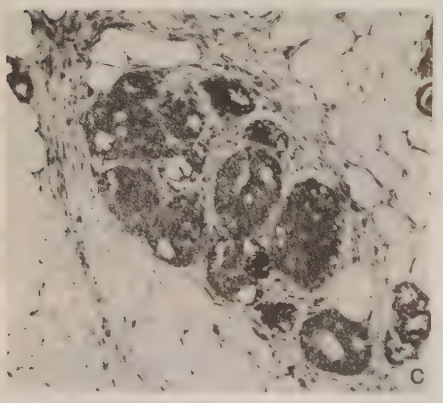
Abb. c: Weibliches Tier (Medroxyprogesteronacetat - Dosierung 3,o mg). (Vergr.: 14o x).

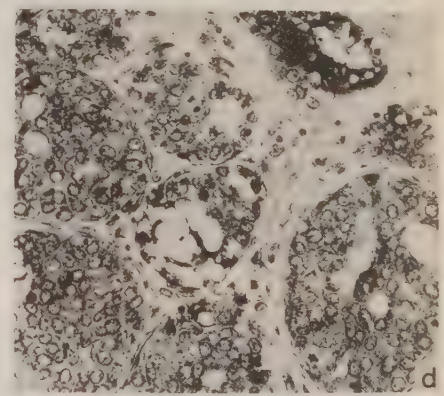
Abb. d: Weibliches Tier (Medroxyprogesteronacetat - Dosierung 3,o mg). (Vergr.: 35o x).

Tafel X









Legenden zu den Abbildungen

Abb. 1 a: Milchdrüsengewichte (Absolutwerte) erwachsener kastrierter weiblicher Ratten nach 22-tägiger Behandlung mit 1o µg Östradiol und 3o mg Progesteron. Zur Behandlung der graviden Mütter siehe Abschnitt "Material und Methode".

Abb. 1 b: Milchdrüsengewichte (Relativwerte/mg/1oog KG) erwachsener kastrierter weiblicher Ratten nach 22-tägiger Behandlung mit 1o µg Östradiol und 3o mg Progesteron. Zur Behandlung der graviden Mütter siehe Abschnitt "Material und Methode".

Abb. 2 a: Milchdrüsengewichte (Absolutwerte) erwachsener kastrierter männlicher Ratten nach 22-tägiger Behandlung mit 1o µg Östradiol und 3o mg Progesteron. Zur Behandlung der graviden Mütter siehe Abschnitt "Material und Methode".

Abb. 2 b: Milchdrüsengewichte (Relativwerte/mg/1oo g KG) erwachsener kastrierter männlicher Ratten nach 22-tägiger Behandlung mit 1o µg Östradiol und 3o mg Progesteron. Zur Behandlung der graviden Mütter siehe Abschnitt "Material und Methode".

Abb. 3 a: Milchdrüsengewichte (Absolutwerte) erwachsener kastrierter weiblicher Ratten nach 22-tägiger Behandlung mit 1o µg Östradiol. Zur Behandlung der graviden Mütter siehe Abschnitt "Material und Methode".

Abb. 3 b: Milchdrüsengewichte (Relativwerte/mg/1oo g KG) erwachsener kastrierter weiblicher Ratten nach 22-tägiger Behandlung mit 1o µg Östradiol. Zur Behandlung der graviden Mütter siehe Abschnitt "Material und Methode".

Abb. 4 a: Milchdrüsengewichte (Absolutwerte) erwachsener kastrierter männlicher Ratten nach 22-tägiger Behandlung mit 1o µg Östradiol. Zur Behandlung der graviden Mütter siehe Abschnitt "Material und Methode".

Abb. 4 b: Milchdrüsengewichte (Relativwerte/mg/1oo g KG) erwachsener kastrierter männlicher Ratten nach 22-tägiger Behandlung mit 1o µg Östradiol. Zur Behandlung der graviden Mütter siehe Abschnitt "Material und Methode".

Abb. 1 a

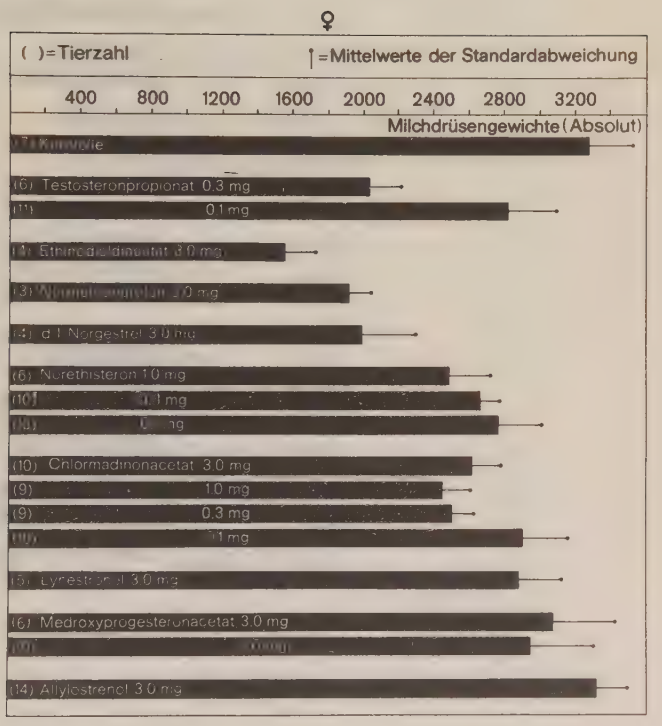

♀
( )=Tierzahl
|=Mittelwerte der Standardabweichung
400
800
1200
1600
2000
2400
2800
3200
Milchdrüsengewichte (Absolut)
(6) Testosteronpropionat 0.3 mg
0.1 mg
Norgestrel 3.0 mg
Norethisteron 1.0 mg
Chlormadinonacetat 3.0 mg
1.0 mg
0.3 mg
Lynestrenol 3.0 mg
Medroxyprogesteronacetat 3.0 mg
(14) Allylestrenol 3.0 mg

Abb. 1 b

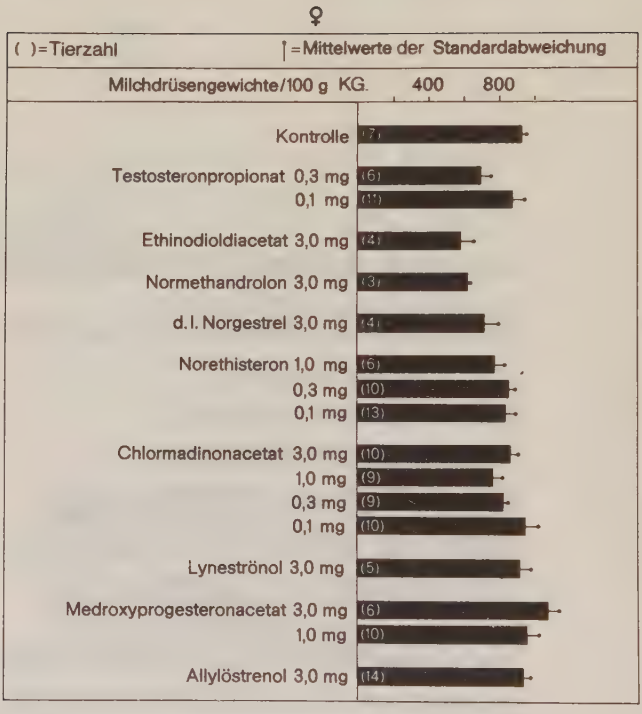

♀
( )=Tierzahl
⊢=Mittelwerte der Standardabweichung
Milchdrüsengewichte/100 g KG.
400
800
Kontrolle
Testosteronpropionat 0,3 mg
0,1 mg
Ethinodioldiacetat 3,0 mg
Normethandrolon 3,0 mg
d.l. Norgestrel 3,0 mg
Norethisteron 1,0 mg
0,3 mg
0,1 mg
Chlormadinonacetat 3,0 mg
1,0 mg
0,3 mg
0,1 mg
Lyneströnol 3,0 mg
Medroxyprogesteronacetat 3,0 mg
1,0 mg
Allylöstrenol 3,0 mg

Abb. 2 a

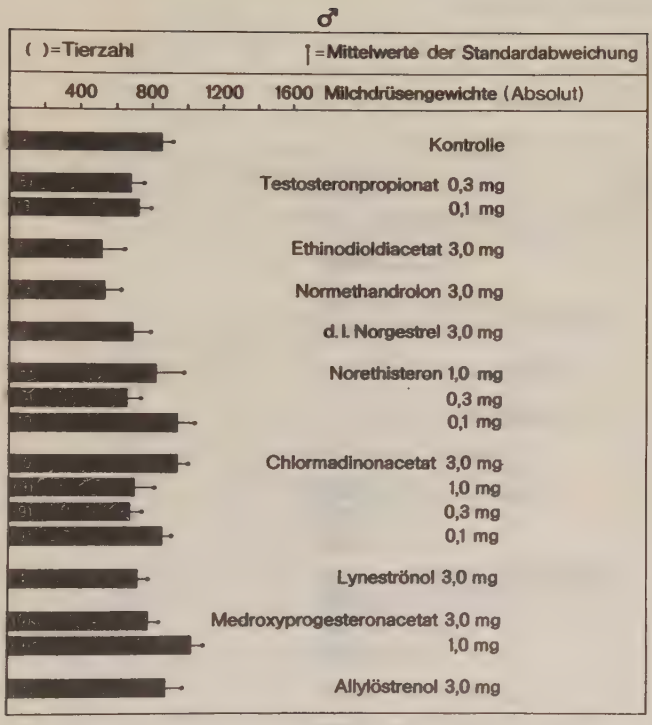

♂
( )=Tierzahl
⊺=Mittelwerte der Standardabweichung
400
800
1200
1600
Milchdrüsengewichte (Absolut)
Kontrolle
Testosteronpropionat 0,3 mg
0,1 mg
Ethinodioldiacetat 3,0 mg
Normethandrolon 3,0 mg
d.l. Norgestrel 3,0 mg
Norethisteron 1,0 mg
0,3 mg
0,1 mg
Chlormadinonacetat 3,0 mg
1,0 mg
0,3 mg
0,1 mg
Lyneströnol 3,0 mg
Medroxyprogesteronacetat 3,0 mg
1,0 mg
Allylöstrenol 3,0 mg

Abb. 2 b

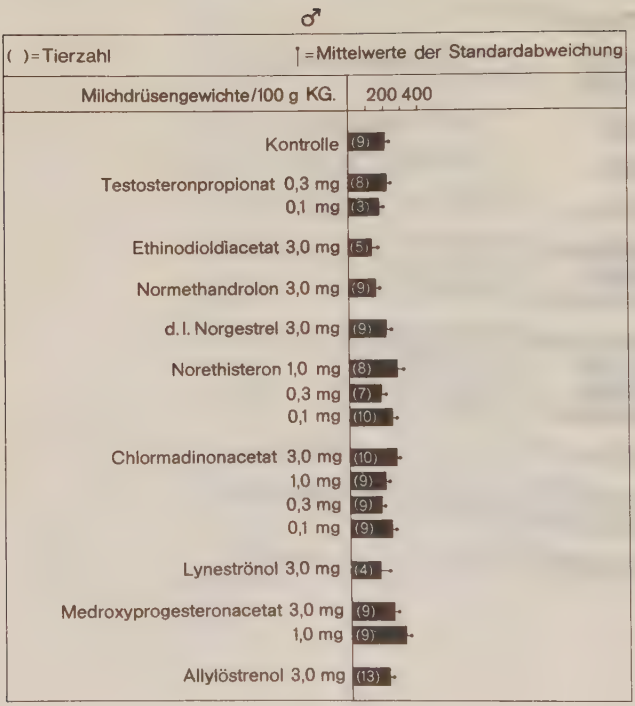

♂
( )=Tierzahl
⊢=Mittelwerte der Standardabweichung
Milchdrüsengewichte/100 g KG.
200 400
Kontrolle (9)
Testosteronpropionat 0,3 mg (8)
0,1 mg (3)
Ethinodioldiacetat 3,0 mg (5)
Normethandrolon 3,0 mg (9)
d.l. Norgestrel 3,0 mg (9)
Norethisteron 1,0 mg (8)
0,3 mg (7)
0,1 mg (10)
Chlormadinonacetat 3,0 mg (10)
1,0 mg (9)
0,3 mg (9)
0,1 mg (9)
Lyneströnol 3,0 mg (4)
Medroxyprogesteronacetat 3,0 mg (9)
1,0 mg (9)
Allylöstrenol 3,0 mg (13)

Abb. 3 a

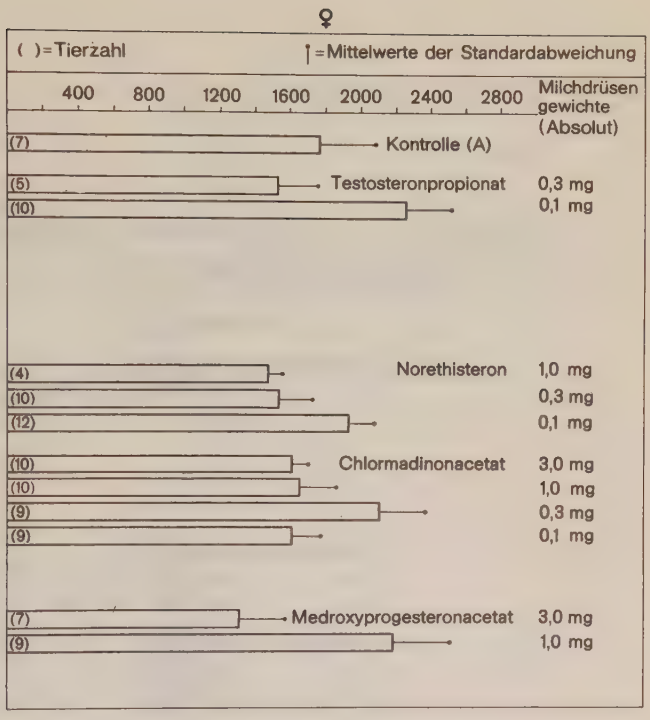

♀
( )=Tierzahl
⊤=Mittelwerte der Standardabweichung
400
800
1200
1600
2000
2400
2800
Milchdrüsen gewichte (Absolut)
(7)
Kontrolle (A)
(5)
Testosteronpropionat
0,3 mg
(10)
0,1 mg
(4)
Norethisteron
1,0 mg
(10)
0,3 mg
(12)
0,1 mg
(10)
Chlormadinonacetat
3,0 mg
(10)
1,0 mg
(9)
0,3 mg
(9)
0,1 mg
(7)
Medroxyprogesteronacetat
3,0 mg
(9)
1,0 mg

Abb. 3 b

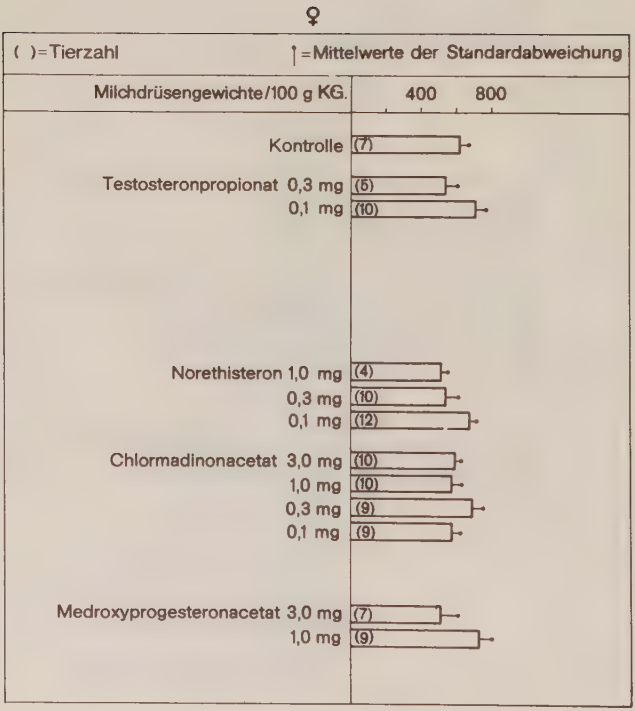

♀
( )=Tierzahl
⊢=Mittelwerte der Standardabweichung
Milchdrüsengewichte/100 g KG.
400
800
Kontrolle (7)
Testosteronpropionat 0,3 mg (5)
0,1 mg (10)
Norethisteron 1,0 mg (4)
0,3 mg (10)
0,1 mg (12)
Chlormadinonacetat 3,0 mg (10)
1,0 mg (10)
0,3 mg (9)
0,1 mg (9)
Medroxyprogesteronacetat 3,0 mg (7)
1,0 mg (9)

Abb. 4 a

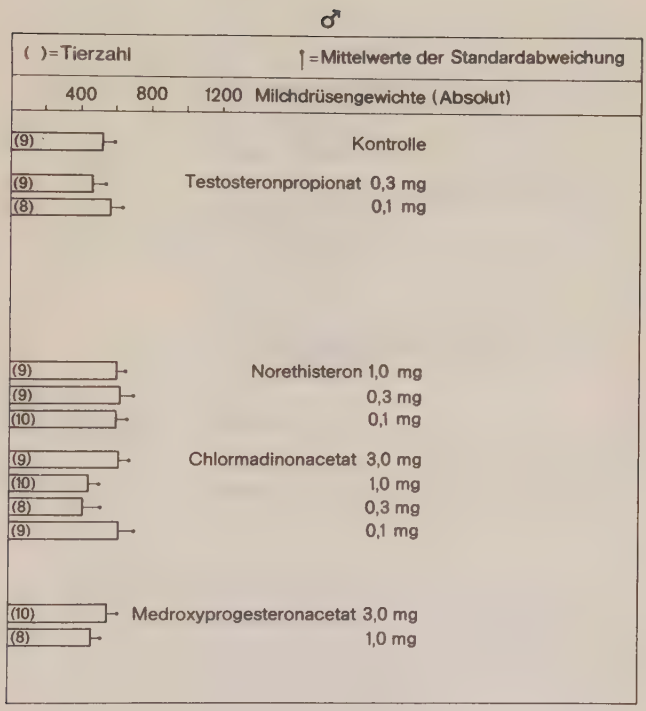
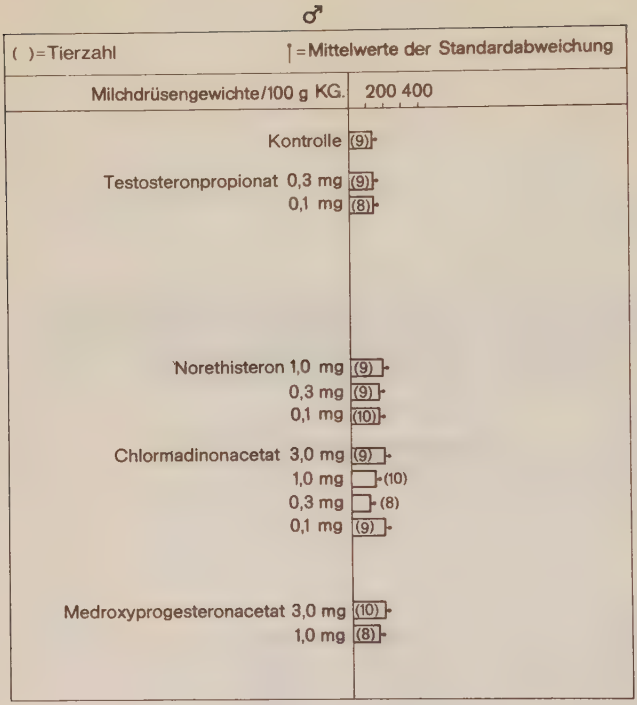

♂
( )=Tierzahl
⊺=Mittelwerte der Standardabweichung
400
800
1200
Milchdrüsengewichte (Absolut)
(9)
Kontrolle
(9)
Testosteronpropionat 0,3 mg
(8)
0,1 mg
(9)
Norethisteron 1,0 mg
(9)
0,3 mg
(10)
0,1 mg
(9)
Chlormadinonacetat 3,0 mg
(10)
1,0 mg
(8)
0,3 mg
(9)
0,1 mg
(10)
Medroxyprogesteronacetat 3,0 mg
(8)
1,0 mg

Abb. 4 b


♂
( )=Tierzahl
⊤=Mittelwerte der Standardabweichung
Milchdrüsengewichte/100 g KG.
200
400
Kontrolle (9)
Testosteronpropionat 0,3 mg (9)
0,1 mg (8)
Norethisteron 1,0 mg (9)
0,3 mg (9)
0,1 mg (10)
Chlormadinonacetat 3,0 mg (9)
1,0 mg (10)
0,3 mg (8)
0,1 mg (9)
Medroxyprogesteronacetat 3,0 mg (10)
1,0 mg (8)

Legenden zu den Milchdrüsenganzdarstellungen

Untersucht wurden immer die rechten inguinalen Drüsenkomplexe. Das Milchdrüsenwachstum wurde im Erwachsenenalter nach Kastration durch 22-tägige Behandlung mit 1o µg Östradiol und 3o mg Progesteron oder 1o µg Östradiol allein stimuliert.

Abb. 5: Weibliches Tier: Kontrolle (Stimulierung mit Östradiol und Progesteron).

Abb. 6: Männliches Tier: Kontrolle (Stimulierung mit Östradiol und Progesteron).

Abb. 7: Weibliches Tier: Die Mutter wurde in der Schwangerschaft mit 3 mg Normethandrolon behandelt (Stimulierung mit Östradiol und Progesteron).

Abb. 8: Weibliches Tier: Die Mutter wurde in der Schwangerschaft mit 3 mg Norgestrel behandelt (Stimulierung mit Östradiol und Progesteron).

Abb. 9: Weibliches Tier: Die Mutter wurde in der Schwangerschaft mit 3 mg Ethinodioldiacetat behandelt (Stimulierung mit Östradiol und Progesteron).

Abb. 1o: Weibliches Tier: Kontrolle (Stimulierung mit Östradiol).

Abb. 11: Männliches Tier: Kontrolle (Stimulierung mit Östradiol).

Abb. 12: Weibliches Tier: Die Mutter wurde in der Schwangerschaft mit 3 mg Medroxyprogesteron- . acetat behandelt (Stimulierung mit Östradiol).

Abb. 5

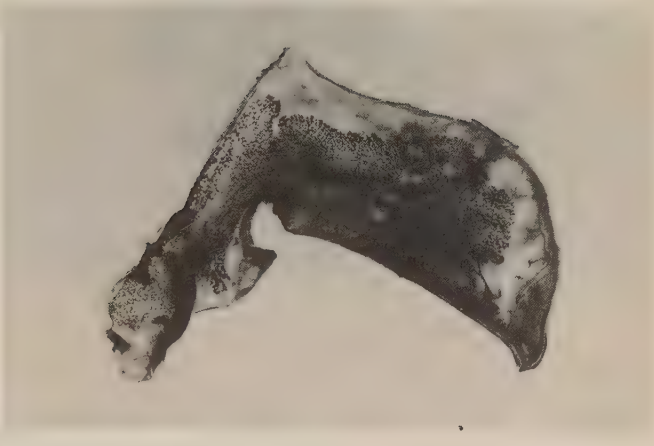


Abb. 6

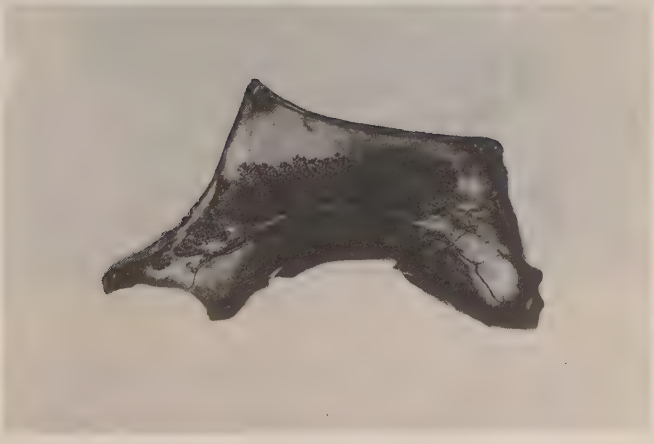


Abb. 7

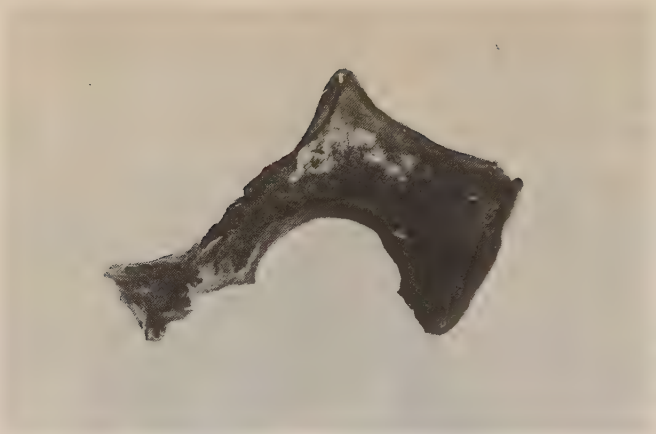


Abb. 8

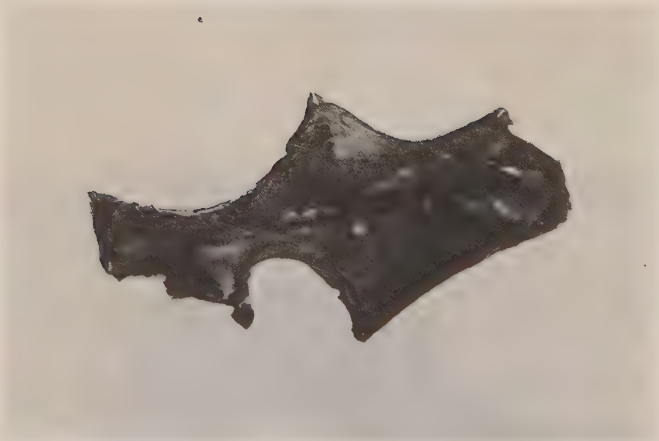


Abb. 9

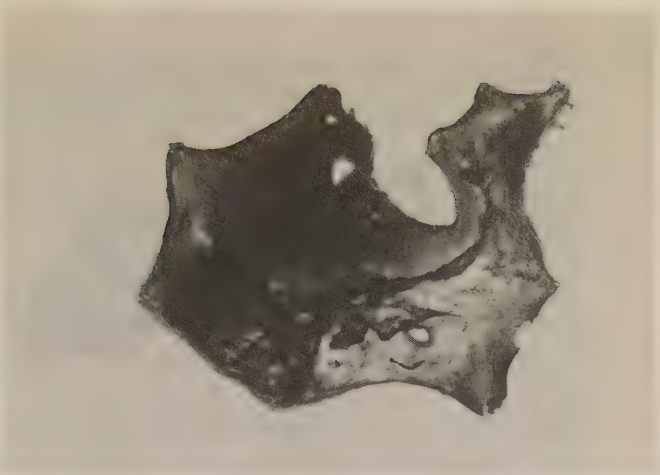


Abb. 1o

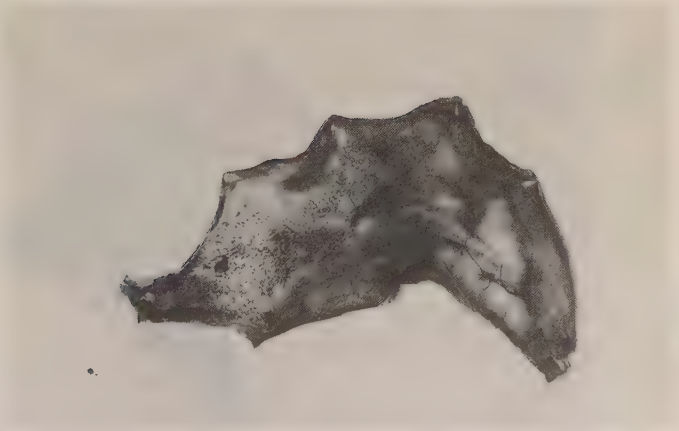


Abb. 11

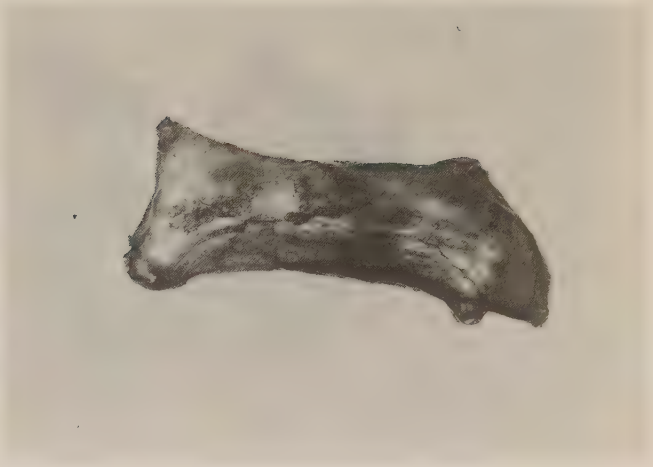
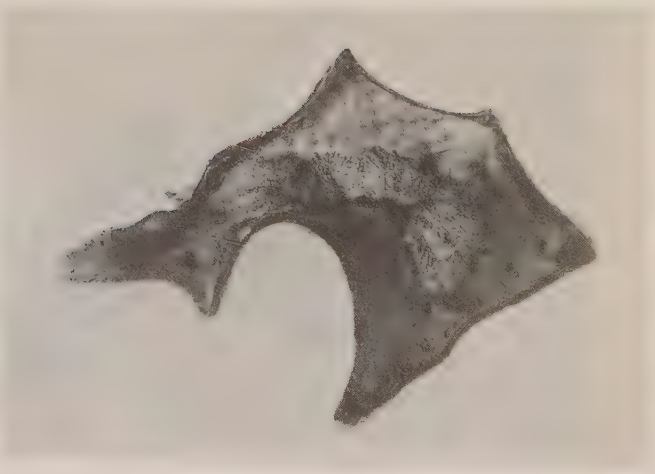


Abb. 12



Literatur

Balinsky, B.I.: On the prenatal growth of the mammary gland rudiment in the mouse. J. Anat. (Lond.) 84, 227 (1950).

Bongiovanni, A.M., and A.I. McPadden: Steroids during pregnancy and possible fetal concequences. Fertil. and Steril. 11, 181 (1960).

Brouha, D.: Recheres sur les diverses phases du developpement et de l'activite de la mamelle. Arch. Biol. (Liège) 21, 459 (1905).

Colton, F.B., and P. Klimstra: The chemistry and biology of 17-substituted estrene, 3,17-diols. Int.Congr.Hormonal Steroids. Excerpta med. (Amst.) Int. Congr. Ser. 51, 57 (1962) Abstract No. 48.

Cupceancu, B., und F. Neumann: Sensibilitätsunterschiede der verschiedenen Strukturen des Genitaltraktes von weiblichen Rattenfoeten unter dem Einfluß von Medroxyprogesteronacetat bzw. Norethisteronacetat. Endokrinologie 54, 66 (1969).

Cupceancu, B. und F. Neumann: Der Einfluß verschiedener Gestagene auf die Entwicklung der Milchdrüse von Ratten. Endokrinologie 54, 423 (1969 a).

Cupceancu, B., F. Neumann, and A. Ulloa: The influence of some progestogens on the mammary gland of the fetal mouse during the period of initial differentiation. J. Endocr. (in press 1969 b).

Desaulles, P.A. und Ch. Kränenbühl: Moderne Entwicklung auf dem Gebiet der Gestagentherapie. In: H. Nowakowski (ed.): Moderne Ent-Entwicklungen auf dem Gestagengebiet. 6. Symposium Dtsch. Ges. für Endokrinologie, Kiel 1959, S. 5 - 1o. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 196o.

Drill, V.A.: Biological effects of some steroids with progestational activity. Fed.Proc. 18, 1o4o (1959).

Edgren, R.A., H. Smith, D.L. Peterson and D.C. Carter: The biological effects of a series of 13ß substituted gonanes to norethisterone (17α-ethynyl-19-nortestosterone). Steroids 2, 319 (1963).

Elger, W., and F. Neumann: The role of androgens in differentiation of the mammary gland in male mouse foetuses.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 123, 637 (1966).

Elton, R.L., F. Nutting, and F.I. Saunders: Effects of reduction of the 3-ketone of 17α-ethynyl-19-nortestosterone on its endocrine properties.
Acta endocr. (Kbh.) 41, 381 (1962).

Falconi, G., R. Gardi, G. Bruni, and A. Ercoli: Studies on steroidal enol ethers: an attempt to dissociate progestational from contraceptive activity in oral gestagens.
Endocrinology 69, 638 (1961).

Greene, R.R., M.W. Burrill, and A.C. Ivy: Experimental intersexuality. The effects of combined estrogens and androgens on the embryonic sexual development of the rat.
J. exp.Zool. 87, 211 (1941).

Grumbach, M.M., J.R. Ducharme, and R.E. Moloshok: On the fetal masculinzing action of certain oral progestins.
J. clin.Endocr. 19, 1369 (1959).

Johnstone, E.E., and R.-I. Franklin: Assay of progestins for fetal virilizing properties using the mouse.
Obstet. and Gynec. 23, 359 (1964).

Jost, A.: Recherches sur la differentiation sexuelle de l'embryon de lapin. IV. Organogenese sexuelle masculine apres decapitation du foetus. Arch.Anat.micr. Morph.exp. 4o, 247 (1951).

Junkmann, K.: Experimentelle Gesichtspunkte bei der Prüfung synthetischer Gestagene. Dtsch.med.Wschr. 88, 629 (1963).

Junkmann, K.: Die tierexperimentelle Prüfung antikonzeptioneller Steroide. Internist 5, 237 (1964).

Kincl, F.A., and R.I. Dorfman: Influence of progestational agents on the genetic female foetus by orally treated pregnant rats. Acta endocr. (Kbh.) 41, 274 (1962).

Lyster, C.S., G.H. Lund, W.E. Dulin, and R.O. Stafford: Ability of some progestational steroids to stimulate male accessory glands of reproduction in the rat (2469o). Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 1oo, 54o (1959).

Mey, R.: Zur Frage einer maskulinisierenden Wirkung von Allylöstrenol. Acta endocr. (Kbh.) 44, 27 (1963).

Mey,R. und H. Scheid: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage einer androgenen Wirkung von Äthinyl-Nortestosteron.
Geburtsh. und Frauenheilk. 19, 783 (1959).

Myers, J.A.: Studies on the mammary gland.
I. The growth and distribution of the milk-ducts and the development of the nipple in the albino rat from birth to ten weeks of age.
Amer.J. Anat. 19, 353 (1916).

Myers, J.A.: Studies on the mammary gland.
II. The fetal development of the mammary gland in the female albino rat.
Amer. J. Anat. 22, 195 (1917 a).

Myers, J.A.: Studies on the mammary gland.
III. A comparison of the developing mammary glands in male and female albino rats from the late fetal stages to ten weeks of age.
Anat. Rec. 13, 2o5 (1917 b).

Nakao, T., M. Matsuda, K. Hiraya, M. Inaba, M. Hirai, S. Kanemoto, T. Yanagita, S. Sato, S. Takeyama, Y. Hishikawa, M. Iwasaki, M. Kitazume, and S. Mori: 6-ketoprogesterone and its biological action.
Endocrinology jap. 5, 149 (1958).

Neumann, F.: Experimentelle Untersuchungen mit Testosteronantagonisten (Antiandrogene). (unpubliziert 1967).

Neumann, F.: Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung.
In: K. Junkmann (ed.): Die Gestagene, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 22/1, Kapitel VI, S. 68o.
Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York (1968).

Neumann, F., and W. Elger: The effect of the antiandrogen 1,2α-methylene-6-chloro-$\Delta^{4,6}$-pregnadiene-17α-ol-3,2o-dione-17α-acetate (cyproterone acetate) on the development of the mammary gland of male foetal rats.
J. Endocr. 36, 347 (1966).

Neumann, F., and W. Elger: Steroidal stimulation of mammary glands in prenatally feminized male rats.
Europ.J. Pharmacol. 1, 12o (1967).

Neumann, F., W. Elger, and H. Steinbeck: Drug-induced intersexuality in mammals.
Ann. Conference of the Society for the Study of Fertility, Newcastle 1968.
J. Reprod.Fertil. Suppl. 7, 9 (1969).

Neumann, F. und K. Junkmann: Tierexperimentelle Untersuchungen mit 17α-Äthinyl-19-nortestosteron-acetat.
Medicina Experimentalis Suppl. 11, (1964).

Neumann, F., M. Kramer, and G. Raspe. Das endokrinologische Wirkungsspektrum von 19-Nor-17α-hydroxy-progesteroncapronat (Gestonoroncapronat).
Arzneimittelforsch. 18, 1289 (1968).

Nutting, E.F., and R.K. Meyer: Effects of various steroids on nidation and fetal survival in ovariectomized rats.
Endocrinology 74, 573 (1964).

Raynaud, A.: Modification experimentale de la differenciation sexuelle des embryons de souris, par action des hormones androgenes et oestrogenes.
Acta Scientifiques et Industrielles, Nos. 925-926 (1942).

Raynaud, A.: Effet des injections d'hormones sexuelles a la souris gravide sur le developpement des ebauches de la glande mammaire des embryons.
I. Action des substances androgenes.
Ann. Endocr. (Paris) 8, 248 (1947 a).

Raynaud, A.: Effet des injections d'hormones sexuelles a la souris gravide sur le developpement des ebauches de la glande mammaire des embryons.
II. Action de fortes doses de substances oestrogenes.
Ann. Endocr. (Paris) 8, 318 (1947 b).

Raynaud, A.: Observations sur le developpement normal des ebauches des la glande mammaire des foetus males et femelles de souris. Ann.Endocr. (Paris) 8, 349 (1947 c).

Raynaud, A.: Nouvelles observations sur l'appareil mammaire des foetus de souris provenant de meres ayand recu des injections de testosterone pendant la gestation. Ann. Endocr. (Paris) 1o, 54 (1949).

Raynaud, A.: Recherches experimentales sur le developpement de l'appareil genital et le fonctionnement des glandes endocrines des foetus de souris et de mulot. Arch.Anat.micr. Morph.exp. 39, 518 (195o).

Raynaud, A.: Morphogeneses of the mammary gland. In: Milk: The mammary gland and its secretion, vol. I, p. 3. S.K. Kon, and A.T. Cowie (eds.) Academic Press, New-York and London (1961).

Raynaud, A, et M. Frilley: Destruction des glandes genitales de l'embryon de souris par une irradiation au moyen des rayons X, a l'age de treize yours. Ann. Endocr. (Paris) 8, 4oo (1947 a).

Raynaud, A. et M. Frilley: Effets, sur le developpement du tractus genital des embryons de souris de la destruction des ebauches de leurs glandes genitales, par une irradiation au moyen des rayon X, a l'age de treize yours.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 141, 1134 (1947 b).

Raynaud, A. et M. Frilley: In developpement embrionnaire de la glande mammaire de la souris, apres destruction, au moyen des rayons X, des glandes genitales de l'embryon.
Bull.Soc.zool. France 74, 156 (1949).

Raynaud, A. et J. Raynaud: Le principales etapes de la separation, d'avec l'epiderme, des ebauches mammaires de foetus males de souris; recherches sur les processus de la rupture de la tige du bourgeon mammaire.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 147, 1872 (1953 a).

Raynaud, A. et J. Raynaud: Les processus de la destruction de la deuxieme paire inquinale d'ebauches mammaires des foetus males de souris.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 147, 1962 (1953 b).

Raynaud, A. et J. Raynaud: La production experimentale de malformations mammaires chez les foetus de souris, par l'action des hormones sexuelles.
Ann.Inst.Pasteur 9o, 39 (1956 a).

Raynaud, A. et J. Raynaud: La production experimentale de malformations mammaires chez les foetus de souris, par l'action des hormones sexuelles. Deuxieme partie.
Ann. Inst. Pasteur 9o, 187 (1956 b).

Raynaud, A. et J. Raynaud: Les stades foetaux successifs de l'inhibition du developpement des ebauches mammaires de la souris sous l'effet d'une hormone oestrogene.
C.R.Acad.Sci. (Paris) 243, 424 (1956 c).

Revesz, C., C.I. Chappel, and R. Gaudry: Masculinization of female fetuses in the rat by progestational compounds.
Endocrinology 66, 14o (196o).

Sala, G., G. Baldratti, and G. Arcari: Attivita biologiche diun movo steroide ad azione progestativa.
Atti Soc.Combarda Sci.med.-biol. 13, 16o (1958).

Salhanik, H.A., E.G. Holmstrom, and M.X. Zarrow: Structure activity relationship of progestational steroids.
Progesterone Brook Lodge Symp. p. 119.
Kalamazoo/Mich. 1961.

Schöler, H.F.L., and A.M. deWachter: Evaluation of androgenic properties of progestational compounds in rat by the female foetal masculinization test.
Acta endocr. (Kbh.) 38, 128 (1961).

Suchowsky, G.K. und K. Junkmann: A study of the virilising effect of progestogens on the female rat fetus. Endocrinology 68, 341 (1961).

Suchowsky, G.K., E. Turolla, and G. Arcari: Studies of the so-called virilizing effects of steroids in female rat fetuses. Endocrinology 8o, 255 (1967).

Turner, C.W., and E.T. Gomez: The normal development of the mammary gland of the male and female albino mouse. Mo.Agric.exp.Sta.Res.Bull. 182 (1933).

Turner, C.W., and E.T. Gomez: The experimental development of the mammary gland. I. The male and female albino mouse. II. The male and female guinea pig. Mo. Agric. exp.Sta.Res.Bull. 2o6 (1934).

Wiechert, R., H. Steinbeck, W. Elger, und F. Neumann: Wirkungen und Struktur neuer antiandrogener Steroide. Arzneimittelforsch. 17, 11o3 (1967).

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. Lax danke ich sehr für die Vermittlung meines Stipendiums und für die Anregung zu meiner Promotion an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität, Berlin. Ich bin Herrn Prof. Dr. med. M. Kramer sehr dankbar, daß ich die vorgelegten Untersuchungen im Hauptlabor der Schering AG, Berlin durchführen durfte.

Mein besonderer Dank aber gilt dem Leiter der Abteilung für experimentelle Endokrinologie, Herrn Dr. F. Neumann, der mit mit seiner großen Erfahrung bei zahlreichen wissenschaftlichen und technischen Fragen beratend zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich mich sehr herzlich bei den Mitarbeitern der Abteilung für experimentelle Endokrinologie der Schering AG, Berlin, besonders bei Fräulein Boehnisch, Frau Souliotti, Fräulein Sperling, Fräulein Blank und Fräulein Wackernagel, bedanken, die mir bei der technischen Durchführung dieser Untersuchungen behilflich waren und bei Frau Dr. M. Mehring und Herrn Dr. R.R. Salloch, die mir geholfen haben, sprachliche Schwierigkeiten zu überbrücken.

Lebenslauf

Am 9. Dezember 1931 wurde ich als Sohn des Arztes Silvester Cupceancu und seine Ehefrau, Nadejda, Lehrerin, in Cernăuti geboren.

Nach Besuch der Grundschule und des Gymnasiums begann ich mein Medizinstudium 1950 an dem Medizinischen Institut in Jaşi (Rumänien), wo ich 1956 das Staatsexamen bestand und gleichzeitig meine Approbation als Arzt erhielt. Meine klinische Ausbildung begann als Assistensarzt in der Frauenklinik des Bezirkshospitals "Dr. D.I. Parhon" in Jaşi (1956 - 1957) und wurde in Bukarest an der Frauenklinik "Polizu" von 1959 bis 1962 fortgesetzt. Dazwischen lag eine zweijährige Tätigkeit als Landarzt.

Nach meiner Zulassung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe erweiterte ich meine Kenntnisse auf dem Gebiet der gynäkologischen Endokrinologie durch eine Ausbildung am Institut für Endokrinologie "Dr. C.I. Parhon" in Bukarest (1963 - 1967). Ein Stipendium der Alexander von Humboldt-Stiftung gab mir die Möglichkeit ab 1968 an der Freien Universität (gynäkologisch-endokrinologische Abteilung der Frauenklinik) und im Hauptlabor der Schering AG, Berlin (Abteilung für experimentelle Endokrinologie) auf diesem Gebiet weiterzuarbeiten.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33